

CLOZAPINA – propunere protocol

1. Denumire științifică:
Clozapinum
2. Clasa de medicamente de care aparține:
Antipsihotice atipice
3. Forme farmaceutice:
Comprimate 25 mg clozapină
Comprimate 100 mg clozapină
4. Profil farmacologic (1, 2, 3, 4, 5):
Antagonist receptori: 5HT_{2A}, D₂, D₁, D₃, D₄ și alpha1-adrenergici, muscarinici, histaminergici, afinitate si pentru alti receptori serotoninergici.
Afinitatea înaltă pentru receptorii D₄; poate fi importantă pentru profilul distinct al clozapinei
5. Farmacocinetică (1,9,10, 25):
Concentrație plasmatică maximă la aproximativ 2,1 ore (0,4 - 4,2 ore) la starea de echilibru (steady state) cu administrare de două ori pe zi.
Timpul mediu de înjumătățire plasmatică: 8 ore, interval 4-12 ore, după o singură doză de 75 mg, respectiv 12 ore și interval 4-66 ore după steady-state la 100 mg/zi cu administrare de două ori pe zi.
Metabolizare: multiple enzime ale citocromului P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6.
6. Mecanism de acțiune (1,2,6,7,8):
Prin blocarea receptorilor D₂ reduce simptomele pozitive ale psihozei, stabilizează simptomele afective (6)
Prin blocarea receptorilor 5HT-2A conduce la creșterea dopaminei eliberate în anumite regiuni ale creierului și astfel reduce frecvența apariției reacțiilor adverse motorii și posibil ameliorează simptomele cognitive și afective (6)
Specific, interacțiunea la receptorii 5HT_{2C} și 5HT_{1A} poate contribui la eficacitatea pe simptomele cognitive și afective la unii pacienți (6)
Baza biologică pentru eficacitatea superioară a clozapinei nu este pe deplin cunoscută, o posibilă contribuție fiind adusă de interacțiunile la o mulțime de alți neurotransmițători și receptori. (6,7,8)
7. Indicații principale:
 - Schizofrenie rezistentă la tratament (ANMDM, EMA, FDA) (9,10, 23).
 - Reducerea comportamentului de suicid la pacienții cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă (FDA - "Reducing suicidal behavior in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder") (23).
 - Pacienții cu schizofrenie care prezintă reacții adverse neurologice severe și netratabile la alte antipsihotice inclusiv antipsihotice atipice (ANMDM, EMA) (9, 10).

- Tulburările psihotice din boala Parkinson, în cazurile în care tratamentul standard a eșuat (ANMDM, EMA) (9, 10, 32), "standardul de aur" (32) indicație de tip IA (35, 36).

8. Alte indicații:

Tulburarea afectiva bipolară refractară (4,6,8,12,13,16,19, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 34):

- Tratamentul pacienților cu TAB I refractară:
 - ca adjuvant, eficiența în reducerea simptomelor și a medicației, a prezentărilor pentru autovătămare și a zilelor de spitalizare (24, 26, 34).
 - linia a III-a în TAB refractară (31).
 - TAB refractară severă (30).
- Episoade Maniacale:
 - de linia a treia în monoterapie sau ca adjuvant (24, 21, 20, 22, 29, 31, 32).
- Tratament de menținere TAB:
 - de linia a treia ca adjuvant (24, 21, 20, 26).
 - de linia a treia în TAB cu ciclare rapidă (20).
 - dacă a fost eficientă în Episodul maniacal refractar (29).
- Episoade maniacale cu elemente mixte:
 - monoterapie și combinații/augmentare, nivel de evidență C (16).

Schizofrenie:

- Schizofrenia rezistentă la tratament: clozapina este tratamentul de alegere (25, 27,31).
- Schizofrenia rezistentă la tratament și agresivitate/ostilitate (25, 32).
- Comportament de suicid în Schizofrenie: cele mai bune dovezi - "best evidence" referitor la ideea de suicid și rata de suicid reduse în Schizofrenie (17), (31, 32, 33).
- Recomandare de nivel II: în primul episod de Schizofrenie (17, 27) și la pacienții cu Schizofrenie multi-episod (27) dat fiind profilul de efecte secundare.
- Recomandare pentru managementul comorbidității Schizofrenie - Tulburări legate de uzul substanțelor, cele mai bune dovezi pentru Schizofrenie și Dependență de alcool (4, 8, 17, 19, 28, 32).

Tulburarea de personalitate Borderline (TPB) (4, 15) :

- nivel de evidență C pe categorii de simptome: impulsivitate-automutilare severă, cognitiv-perceptuale.
- cel mai bine de utilizat "best used" în TPB refractară.

Dozare (3,6,10):

- Doza trebuie ajustată individual. La fiecare pacient trebuie folosită doza minimă eficientă. (10)
- Doza uzuală este de 200 to 450 mg/zi cu doza maximă recomandată de 900mg/zi. (10)
- Titrare treptată: se începe de la 12,5 - 25 mg, de două ori pe zi și se crește în funcție de toleranță:
 - cu 25-50 mg pe zi în 14-21 de zile până la 300 mg în două prize, doza cea mare fiind seara; până la 200 mg poate fi luată o singură doză seara
 - sau se poate crește cu 50-100 mg la 3-4 zile (de două ori pe săptămână) sau o dată pe săptămână (de preferat) până la doza maximă eficientă
 - dacă clozapina este întreruptă mai mult de 48 de ore, se reîncepe tot treptat de la 12,5 de două ori pe zi dar ritmul de creștere poate fi mai rapid; precauții dacă au existat probleme cardiace sau respiratorii la dozarea inițială

- adulți peste 60 de ani: se recomandă ca tratamentul să fie început cu doză minimă eficientă (12,5 mg administrate o dată pe zi în prima zi) cu creșteri ulterioare ale dozei de până la 25 mg pe zi
- Doza de întreținere : după obținerea unui beneficiu terapeutic maxim, mulți pacienți pot fi menținuți cu doze mai scăzute în condiții de eficiență terapeutică. Astfel, se recomandă o reducere foarte atentă a dozei. Tratamentul trebuie menținut pe o perioadă minimă de 6 luni. Dacă doza zilnică nu depășește 200 mg, este potrivită o singură administrare, seara.

9. Contraindicații (ANMDM, EMA) (9, 10):

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Pacienții care nu pot efectua periodic teste sanguine;
- Antecedente de granulocitopenie/agranulocitoză toxică sau idiosincrazică induse de medicament (cu excepția granulocitopeniei/agranulocitozei determinată de tratament chimioterapic anterior);
- Antecedente de agranulocitoză indusă de clozapină;
- Funcție deficitară a măduvei osoase;
- Epilepsie necontrolată terapeutic;
- Psihoze alcoolice și alte psihoze toxice, intoxicații cu medicamente, comă;
- Colaps circulator și/sau deprimare a sistemului nervos central de orice cauză;
- Insuficiență renală severă sau tulburări cardiace (de exemplu miocardită);
- Afecțiuni hepatice activă asociată cu greață, anorexie sau icter; afecțiuni hepatice progresive, insuficiență hepatică;
- leus paralytic;
- Tratamentul cu Leponex nu trebuie început concomitent cu medicamente cu potențial semnificativ de a determina agranulocitoză; nu se recomandă administrarea concomitentă a antipsihoticelor retard

10. Efecte secundare (ANMDM, EMA) (9, 10) :

Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$)

Tulburări cardiace: Foarte frecvente – Tahicardie, Frecvente - Modificări ECG,

Tulburări hematologice și limfatice: Frecvente - Leucopenie/număr redus de leucocite/neutropenie, eozinofilie, leucocitoză, Mai puțin frecvente - Agranulocitoză , Rare – Anemie, Foarte rare - Trombocitopenie, trombocitemie.

Tulburări ale sistemului nervos: Foarte frecvente - Somnolență/sedare, amețeli, Frecvente - Vedere încețoșată, cefalee, tremor, rigiditate, acatizie, simptome extrapiramidale, convulsii/convulsii mioclonice.

Tulburări renale și ale căilor urinare: Frecvente - Incontinență urinară, retenție urinară.

Tulburări gastro-intestinale: Foarte frecvente - Constipație, hipersalivație, Frecvente - Greață, vărsături, anorexie, uscăciunea mucoasei bucale.

Tulburări metabolice și de nutriție: Frecvente - Creșterea în greutate, Rare - Afectarea toleranței la glucoză, diabet zaharat

Tulburări vasculare: Frecvente - Hipertensiune arterială, hipotensiune ortostatică posturală, sincopă

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: Frecvente - Oboseală, febră, hipertermie benignă, modificări ale transpirației/în reglarea temperaturii, Mai puțin frecvente - Sindrom neuroleptic malign.

Tulburări hepatobiliare: Frecvente - Creșterea valorii enzimelor hepatice.

Tulburări psihice: Frecvente -Dizartrie, Mai puțin frecvente – Disfemie.

11. Supradoză (9,10, 23):

- Poate fi letală.
- Semne și simptome: somnolență, letargie, areflexie, comă, confuzie, halucinații, agitație, delirium, simptome extrapiramidale, hiperreflexie, convulsii; sialoree, midriază, vedere încețoșată, termolabilitate; hipotensiune arterială, colaps, tahicardie, aritmii cardiace, pneumonie de aspirație, dispnee, deprimare respiratorie sau insuficiență respiratorie.

12. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut (6,8,14):

- Sarcină: utilizare cu precauție, categoria de risc B (6,7,14). Utilizarea clozapinei la femeile însărcinate pare să nu aibă un risc crescut de malformații dar pot apare diabetul gestațional sau convulsiile la nou-născut. Actual se consideră că dacă pacienta este stabilă pe clozapină va continua cu ea dacă beneficiile depășesc riscurile. Se urmărește pentru diabet și greutatea fătului.
- Alăptarea: contraindicată pentru riscurile de agranulocitoză și convulsii la copil. (6,14). Se recomandă întreruperea clozapinei sau trecerea la alimentația artificială (14) În cazul în care mama alege continuarea se recomandă monitorizare pentru efecte adverse la nou-născut (6)
- Afectare hepatică: cu precauție (6) a se evita în afecțiunile hepatice clinic manifeste, în hepatopatiile progresive, în insuficiența hepatică; în afecțiunile hepatice mai puțin severe se recomandă inițierea cu doze mici și titrare lentă cu monitorizarea nivelului plasmatic (8); a se monitoriza periodic funcția hepatică; dacă apare icterul indus de clozapină se stopează administrarea.
- Afectare renală: cu precauție (6) a se evita în afecțiunile renale severe (10); efectele secundare anticolinergice și hipotensiunea sunt mai frecvente la pacienții cu afectare renală; la cei cu afectare renală ușoară se recomandă inițierea cu doze mici și titrare lentă cu monitorizarea nivelului plasmatic (8).
- Afecțiuni cardiace, inclusiv fibrilație atrială - de evitat (6,8) mai ales dacă are și medicație concomitentă.
- Afecțiuni oncologice - dacă se continuă pe durata chimioterapie se recomandă colaborarea strânsă cu oncologul. (6).
- Clozapina poate întârzia revenirea din anestezie.
- Vârstnici (8,10) : sunt mai predispuși la serioase discrazii sangvine (8) și la efectele anticolinergice ale clozapinei cum sunt constipația și retenția de urină. Clozapina trebuie utilizat cu precauție la pacienții vârstnici cu demență; Risc crescut de moarte sau evenimente cerebrovasculare la pacienții vârstnici cu psihoză în demență.
- Conducători auto: deoarece Leponex poate determina sedare și poate să scadă pragul de apariție a convulsiilor, trebuie evitate activități cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor mai ales pe parcursul primelor săptămâni de tratament (10)

13. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri (10):

- Nu se recomandă inițierea dacă pacientul urmează tratament cu medicamente cu potențial semnificativ de a determina agranulocitoză (carbamazepină, fenitoin, propilthiouracil, sulfonamide, captopril) (10).
- Nu se recomandă administrarea concomitentă a antipsihoticelor retard (10).
- Este interzisă asocierea carbamazepina-clozapină din cauza riscului de agranulocitoză (1, 4); carbamazepina scade nivelul plasmatic al clozapinei (CYP 3A4) (1,8).
- Administrarea concomitentă de litiu sau alte substanțe active pe sistemul nervos central poate crește riscul dezvoltării sindromului neuroleptic malign (SNM). Observare pentru semne și simptome ale SNM (23).
- Benzodiazepine : Utilizarea concomitentă poate crește riscul de colaps circulator, care poate duce la stop cardiac și/sau respirator. Deși apariția este rară, se recomandă precauție când se administrează aceste medicamente împreună. Rapoartele sugerează că deprimarea și colapsul respirator sunt mai probabil să apară la începutul acestei asocieri, sau atunci când Leponex este adăugat unui tratament stabilit al benzodiazepinei (23).
- Fluvoxamina (CYP4501A2) crește concentrațiile serice de clozapină - necesită reducerea dozelor de clozapină
- Clomipramina crește riscul de convulsii prin creșterea concentrațiilor plasmatice de clozapina.
- Suplimentarea cu paroxetină poate precipita neutropenia.
- Cafeina poate crește nivelul de clozapina (CYP 450 1A2)- necesită reducerea dozelor de clozapină sau evitarea consumului de cafea (3,10).
- Fumatul reduce nivelul plasmatic de clozapina (CYP450 1A2) până la 50% și chiar mai mult la cei care asociază și valproat; necesită creșterea dozelor de clozapină la fumători sau evitarea fumatului (5,6,10).
- Alcoolul etilic nu trebuie administrat concomitent cu clozapina din cauza posibilei potențări a efectului (metabolizare prin CYP3A4) și crește efectele centrale de deprimare a SNC și interferența cu performanțele cognitive (6,10).
- Clozapina poate crește efectele unor medicamente antihypertensive (6).
- Clozapina poate crește efectele centrale ale deprimantelor sistemului nervos central, cum sunt narcoticele, antihistaminicele și benzodiazepinele. Acești pacienți pot prezenta un risc crescut de colaps circulator, care, în situații rare, poate fi profund și poate determina stop cardiac și/sau respirator (10).
- Din cauza posibilelor efecte aditive, prudența este esențială în cazul administrării concomitente de medicamente cu efect anticolinergic, hipotensiv sau deprimant respirator (10).
- Din cauza proprietăților anti-alfa-adrenergice, clozapina poate reduce efectul hipertensiv al noradrenalinei sau a altor medicamente cu efect predominant alfa-adrenergic și să inverseze efectul presor al adrenalinei (10).
- Se evită sunătoarea.

14. Monitorizare (3, 6, 8):

- Inițierea clozapinei: examen clinic complet; greutate, BMI, circumferința abdominală, TA, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie, HTA, boala cardio-vasculară
- La fiecare consultație: toleranță, eficacitate
Evaluare:
 - hemograma completă: săptămânal până la 18 săptămâni apoi de 2 ori pe lună până la 1 an și apoi lunar; la o lună după întrerupere; dacă se începe augmentarea cu alt antipsihotic
 - greutatea, BMI: la 3 luni în primul an și apoi anual
 - glicemia – inițial, la 1 lună și apoi la 6 luni
 - profilul lipidic – inițial, la 3 luni în primul an, apoi anual (mai des la cei care au și alți factori de risc)
 - ECG de repaus: inițial, anual și în cazul unor acuze specifice (dispnee, dureri în piept, palpitații) sau dacă se încep alte medicamente care prelungesc intervalul QT. Se va solicita consult de cardiologie și/sau de neurologie – pentru evaluarea și eventual tratamentul riscului cardiovascular și cerebrovascular. •
 - EEG – necesar pentru suplimentarea cu antiepileptic
 - Ureea, electroliții, ALT, ALP, GGT se recomandă inițial și apoi anual; transaminazele și dacă acuză vomă, greață, inapetență
 - Măsurarea TA se recomandă înainte de începerea tratamentului și frecvent în perioada de titrare
 - Se recomandă monitorizare medicală atentă (eventual spitalizare) în perioada de titrare: risc de colaps din cauza hipotensiunii arteriale sau convulsiilor

15. Prescriere:

- Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie/psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă, medic din specialitatea neurologie (doar pentru tulburările psihotice din boala Parkinson).
- Continuare: medic în specialitatea psihiatrie/psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă; medicul din specialitatea neurologie (doar pentru tulburările psihotice din boala Parkinson).
- **DE ANALIZAT în Comisia MS: Actual e NU referitor la continuarea prescrierii de către medicul de familie (11), Medicii de familie - pentru o lună doar în situații speciale.**

-

Referințe:

1. Stahl's Essential Psychopharmacology Prescriber's Guide FiFth Edition
2. Ghid de farmacoterapie în schizofrenie, MS 2010
3. BNF 73 (British National Formulary) March 2017 73rd Revised edition Edition
4. BAP Fundamentals of Clinical Psychopharmacology 4th ed 2016
5. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry Eleventh Edition
6. Stahl Prescriber's Guide 6th Edition (Online),
http://stahlonline.cambridge.org/prescribers_guide.jsf

7. NICE, NICE Clinical Guidelines, Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>.
8. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry / David Taylor, Carol Paton, Shitij Kapur. – 12th edition.
9. European Medicines Agency:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Leponex/human_referral_000089.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Leponex_30/WC500010966.pdf
10. ANMDM - Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman:
https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_4702_13.09.04.pdf
https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_4703_13.09.04.pdf
11. Lista Protocoalelor terapeutice aprobate prin Ordinul MS/CNAS nr 1301/500/2008 cu modificarile si completarile ulterioare - actualizate la 16.11.2017,
<http://www.cnas.ro/media/pageFiles/LISTA%20PROTOCOALELOR%20TERAPEUTICE%20CU%20MODIFICARILE%20SI%20COMPLETARILE%20ULTERIOARE-%20NOIEMBRIE%202017.pdf>
12. Mount Sinai Expert Guides Psychiatry 2017
13. Gabbard's TREATMENTS of PSYCHIATRIC DISORDERS Fifth Edition 2014
14. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017
15. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder.
16. Heinz Grunze, Eduard Vieta, Guy M. Goodwin, Charles Bowden, Rasmus W. Licht, Jean-Michel Azorin, Lakshmi Yatham, Sergey Mosolov, Hans-Jürgen Möller, Siegfried Kasper & on behalf of the Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic (2017): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP); Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder, The World Journal of Biological Psychiatry.
17. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation, The World Journal of Biological Psychiatry, 2015; 16: 142–170.
18. Hasan et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance, The World Journal of Biological Psychiatry, 2012; 13: 318–378.
19. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, Fourth Edition
20. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007 Bipolar Disorders 2006; 8: 721–739
21. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013, Bipolar Disorders 2013; 15: 1–44
22. Grunze et al., The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania, The World Journal of Biological Psychiatry, 2009; 10(2): 85-116

23. FDA U.S. Food and Drug

Administration:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019758s084lbl.pdf

24. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder, *Bipolar Disorders*. 2018;1–74.

25. Remington et al., Canadian Schizophrenia Guidelines, Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults, *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie* 2017, Vol. 62(9) 604-616.

26. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder Second Edition, 2002. American Psychiatric Association, Treating Bipolar Disorder, A Quick Reference Guide.

27. Hasan et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2012; 13: 318–378.

28. Lingford-Hughes, BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP, *Journal of Psychopharmacology* 0(0) 1– 54 2012.

29. Goodwin et al., Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology, *Journal of Psychopharmacology* 2016, Vol. 30(6) 495 –553.

30. Malhi et al., Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.

31. Schatzberg A.F., *Manual of Clinical Psychopharmacology*) 8th Ed. 2015, American Psychiatric Publishing.

32. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Tenth Edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2017.

33. Meltzer H.Y. et al., Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia International Suicide Prevention Trial (InterSePT), *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):82-91. doi:10.1001/archpsyc.60.1.82. <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/207092>

34. Nielsen J. et al., Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: results from a 2-year mirror-image study, *Bipolar Disorders*, Volume14, Issue8 December 2012 Pages 863-869. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bdi.12018>

35. Băjenaru O., Perju-Dumbravă L., Tiu C., Popescu B.O., Societatea de Neurologie din România, Ghid de diagnostic și tratament în boala Parkinson. Ghidul EFNS pentru tulburări psihotice din boala Parkinson. http://old.ms.ro/documente/1223%20Anexa%209_8729_6649.doc.

36. Ferreira J.J. et al., Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease, *European Journal of Neurology* 2013, 20: 5–15, <http://www.expy.cz/userfiles/file/PD%20treatment%20guidelines.pdf>.

