



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CLOZAPINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos. Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas.
Código ATC: N05A H02

3.1. Farmacodinamia

Clozapina ha demostrado ser un fármaco antipsicótico diferente de los antipsicóticos clásicos.

En estudios farmacológicos, Clozapina no induce catalepsia ni inhibe el comportamiento estereotipado inducido por apomorfina o amfetamina. Posee una acción bloqueante débil sobre los receptores dopaminérgicos (D1, D2, D3 y D5), pero muestra potentes efectos sobre el receptor D4, además de un potente efecto anti- α -adrenérgico, anticolinérgico, antihistamínico y de disminución del nivel de vigilia ("arousal"). También ha demostrado poseer propiedades antiserotoninérgicas.

Clínicamente, Clozapina produce una rápida y notable sedación y posee un potente efecto antipsicótico en pacientes esquizofrénicos resistentes a otros tratamientos. En estos casos, Clozapina ha mostrado ser efectivo mejorando tanto los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia principalmente en ensayos a corto plazo. En un ensayo clínico abierto realizado en 319 pacientes resistentes al tratamiento tratados durante 12 meses, se observó una mejoría clínicamente relevante en el 37% de los pacientes durante la primera semana de tratamiento y en un 44% al final de los 12 meses. La mejoría se definió como aproximadamente un 20% de reducción desde el nivel basal en la Brief Psychiatric Rating Scale Score. Además, se han descrito mejorías en algunos aspectos de la disfunción cognitiva.

Comparado con los antipsicóticos clásicos, Clozapina produce menos reacciones extrapiramidales mayores, tales como distonía aguda, efectos adversos de tipo parkinsoniano y acatisia. En contraste con los antipsicóticos clásicos, Clozapina no produce aumento de los niveles de prolactina o los aumenta mínimamente evitando así efectos adversos tales como ginecomastia, amenorrea, galactorrea o impotencia.

Una reacción adversa potencialmente grave del tratamiento con Clozapina es la granulocitopenia y agranulocitosis con una incidencia estimada del 3% y 0,7%





respectivamente. Teniendo en cuenta este riesgo, el uso de Clozapina debe limitarse a pacientes resistentes al tratamiento o pacientes con psicosis en el curso de la enfermedad de Parkinson cuando hayan fallado otras terapias y a los cuales se les pueda realizar exámenes hematológicos regulares.

3.2. Farmacocinética

Absorción

La absorción de Clozapina administrado por vía oral es del 90-95%; los alimentos no influyen en la velocidad ni en el grado de absorción.

Clozapina está sometido a un metabolismo de primer paso moderado, lo que se traduce en una biodisponibilidad absoluta del 50-60%.

Distribución

En estado estacionario, cuando se administra dos veces al día, los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en término medio a las 2,1 horas (intervalo 0,4 a 4,2 horas) y el volumen de distribución es de 1,6 l/kg. Clozapina se une a proteínas plasmáticas en un 95%.

Metabolismo o Biotransformación

Clozapina se metaboliza de forma prácticamente completa antes de su excreción mediante el CYP1A2 y CYP3A4, y en cierta medida mediante el CYP2C19 y CYP2D6. De los metabolitos principales, solamente el metabolito desmetilo es activo. Sus acciones farmacológicas recuerdan las de la Clozapina, pero son considerablemente más débiles y de menor duración.

Eliminación

Su eliminación es bifásica con una semivida de eliminación terminal media de 12 horas (intervalo 6-26 horas). Después de dosis únicas de 75 mg la semivida de eliminación terminal media fue de 7,9 horas, aumentando hasta 14,2 horas cuando se alcanzan condiciones de estado estacionario por administración de dosis diarias de 75 mg durante como mínimo 7 días. Solamente se detectan trazas de fármaco inalterado en orina y heces, excretándose aproximadamente el 50% de la dosis administrada en orina y el 30% en heces.

Linealidad/ No linealidad

En el estado estacionario, aumentos de dosis de 37,5 hasta 75 y 150 mg administrados dos veces al día resultaron en aumentos lineales proporcionales a la dosis en el área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo (AUC) y en las concentraciones plasmáticas mínimas y máximas.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico





4. INDICACIONES

1. Tratamiento de esquizofrenia en pacientes refractarios a la terapia con neurolepticos clásicos y/o en pacientes en quienes el uso de neurolepticos clásicos está contraindicado por el desarrollo de efectos colaterales extrapiramidales severos.
2. Reducción del riesgo de comportamiento suicida en pacientes con esquizofrenia y con trastorno esquizoafectivo y en los que se ha determinado riesgo de conducta suicida, basados en la historia clínica del paciente.
3. Tratamiento de los desórdenes psicóticos inducidos por levodopa y / o agonistas dopaminérgicos en la Enfermedad de Parkinson.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Dosis inicial (para las indicaciones 1 y 2): Titulación 12,5 mg O.D. o B.I.D. el primer día, seguido por 1 o 2 tabletas de 25 mg el segundo día. Si la terapia es bien tolerada aumentar la dosis lentamente (25-50 mg) hasta alcanzar un nivel de dosis de 300 mg, en 2 a 3 semanas.

De ser necesario, puede realizarse incrementos de 50 a 100 mg dos veces por semana o preferiblemente semanales.

Dosis inicial (para la indicación 3): 12,5 mg/día. Posteriormente la dosis se aumentará en incrementos de 12,5 mg con un máximo de dos incrementos por semana hasta un máximo de 50 mg para el final de la segunda semana.

Dosis máxima: 50 mg / día.

5.2. Dosis máxima diaria

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se recomienda administrar con precaución Clozapina a pacientes con insuficiencia hepática y monitorizar de forma regular la función del hígado.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Clozapina en niños o adolescentes menores de 18 años de edad, ya que los datos disponibles de seguridad y eficacia en estos pacientes son insuficientes. No debe utilizarse en este grupo de edad hasta que se disponga de más datos.





Pacientes de 60 años y mayores

Se recomienda iniciar el tratamiento a una dosis particularmente baja (12,5 mg administrados en una sola toma el primer día) y restringir los posteriores incrementos de dosis a 25 mg/día.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Se administra por vía oral

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida: notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio.

Infecciones e infestaciones

Frecuencias no conocidas: Sepsis*.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Leucopenia/disminución del recuento leucocitario/neutropenia, eosinofilia, leucocitosis.

Poco frecuentes: Agranulocitosis.

Raras: Anemia.

Muy raros: Trombocitopenia, trombocitemia.

Trastornos sobre el sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Angioedema*, vasculitis leucocitoclástica*, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*.

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: Pseudofeocromocitoma*.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Aumento de peso.

Raras: Alteración de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, obesidad*.

Muy raras: Coma hiperosmolar, cetoacidosis, hiperglucemia grave, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.





Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Disartria.
Poco frecuentes: Disfemia.
Raras: Inquietud, agitación.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Somnolencia/sedación, mareo.
Frecuentes: Crisis epilépticas/convulsiones, espasmos mioclónicos, síntomas extrapiramidales, acatisia, temblor, rigidez, cefalea.
Poco frecuentes: Síndrome neuroléptico maligno.
Raras: Confusión, delirio.
Muy raras: Discinesia tardía, síntomas obsesivo – compulsivos.
Frecuencia no conocida: Síndrome colinérgico (tras la interrupción brusca) *, cambios en el EEG*, pleurotónos*, síndrome de piernas inquietas*.

Trastornos oculares

Frecuentes: Visión borrosa.

Trastornos cardíacos

Muy frecuentes: Taquicardia.
Frecuentes: Cambios en el ECG.
Raras: Colapso circulatorio, arritmias, miocarditis, pericarditis/efusión pericárdica.
Muy raras: Cardiomiopatía, paro cardíaco.
Frecuencia no conocida: Infarto de miocardio**, miocarditis**, dolor torácico/angina de pecho*, fibrilación atrial *, palpitaciones*, incapacidad de la válvula mitral asociada con la cardiomiopatía presentada con el uso de Clozapina.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión postural, síncope.
Raras: Tromboembolismo.
Frecuencia no conocida: Hipotensión, Tromboembolismo venoso.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Aspiración de alimentos ingeridos, neumonía e infecciones del tracto respiratorio inferior que pueden ser mortales, síndrome de la apnea del sueño.
Muy raras: Depresión respiratoria/colapso respiratorio.
Frecuencia no conocida: Derrame pleural, congestión nasal*.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Estreñimiento, hipersalivación.
Frecuentes: Náuseas, vómitos, anorexia, sequedad de boca.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Raros: Disfagia.

Muy raras: Obstrucción intestinal/íleo paralítico/impactación fecal, crecimiento de la glándula parótida.

Frecuencia no conocida: Megacolon**, isquemia/infarto intestinal**necrosis intestinal**, ulceración intestinal**, perforación intestinal**, diarrea*, malestar abdominal/acidez/dispepsia*, colitis*.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas.

Raros: Pancreatitis, hepatitis, ictericia colestásica.

Muy raros: Necrosis hepática fulminante.

Frecuencia no conocida: Esteatosis hepática*, necrosis hepática*, hepatotoxicidad*, fibrosis hepática*, cirrosis hepática*, alteraciones hepáticas incluyendo acontecimientos hepáticos que con consecuencias amenazantes para la vida tales como daño hepático (colestasis hepática y mixta), fallo hepático que podría ser fatal y trasplante hepático*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raros: Reacciones cutáneas.

Frecuencia no conocida: Trastornos de la pigmentación.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: Rabdomiólisis, debilidad muscular*, espasmos musculares*.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Retención urinaria, incontinencia urinaria.

Muy raros: Nefritis tubulointersticial.

Frecuencia no conocida: Fallo renal*, enuresis nocturna*.

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Frecuencia no conocida: Síndrome de abstinencia neonatal de medicamentos.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Muy raras: Priapismo.

Frecuencia no conocida: Eyaculación retrógrada*.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Hipertermia benigna, trastornos de la sudoración/regulación de la temperatura, fatiga, fiebre.

Muy raras: Muerte súbita inexplicable.

Frecuencia no conocida: Poliserositis*.





Exploraciones complementarias

Raras: Aumento de las CPK.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco frecuentes: Caídas (asociadas a ataques epilépticos inducidos por Clozapina, somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial) *.

*Reacciones adversas derivadas de la experiencia post-comercialización a través de la notificación espontánea de casos y la revisión de la literatura.

** Estas reacciones adversas fueron a veces mortales.

"Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos".

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", www.inhrr.gob.ve".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No deben utilizarse concomitantemente con Clozapina sustancias con potencial importante para deprimir la función de la médula ósea.

Los fármacos antipsicóticos depot de larga duración (con potencial mielosupresor) no deberán utilizarse concomitantemente con Clozapina ya que no pueden ser eliminados rápidamente del organismo en situaciones en las que pueda ser necesario, p.ej. neutropenia.

No debe tomarse alcohol concomitantemente con Clozapina debido a la posible potenciación del efecto sedante.

Clozapina puede aumentar los efectos centrales de los depresores del SNC tales como narcóticos, antihistamínicos y benzodiazepinas. Se aconseja especial precaución cuando se inicie el tratamiento con Clozapina en pacientes que estén tomando una benzodiazepina o cualquier otro agente psicótropo. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de colapso circulatorio que en raras ocasiones puede ser profundo y puede conducir a paro cardíaco y/o respiratorio. Se desconoce si el colapso cardíaco o circulatorio pueda prevenirse mediante un ajuste de la dosis.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Debido a la posibilidad de efectos aditivos, deberá tenerse precaución con la administración concomitante de sustancias con propiedades anticolinérgicas, hipotensoras o depresoras del sistema respiratorio.

Debido a sus propiedades anti-alfaadrenérgicas, Clozapina puede reducir el efecto hipertensor de norepinefrina u otros fármacos predominantemente alfa-adrenérgicos y revertir el efecto presor de la epinefrina.

La administración concomitante de sustancias conocidas como inhibidoras de la actividad de algunos de las isoenzimas del citocromo P450 puede aumentar los niveles plasmáticos de Clozapina y puede ser necesario reducir la dosis de Clozapina para prevenir la aparición de efectos adversos. Esto es más importante para los inhibidores del CYP1A2 como cafeína, perazina y el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina fluvoxamina. Algunos de los otros inhibidores de la recaptación de serotonina como fluoxetina, paroxetina y, en menor grado, sertralina, son inhibidores del CYP2D6 y consecuentemente es menos probable una interacción farmacocinética relevante con Clozapina. De forma similar, las interacciones farmacocinéticas con inhibidores del CYP3A4 como los antimicóticos azólicos, cimetidina, eritromicina e inhibidores de la proteasa son poco probables, aunque se han comunicado algunos casos.

Los anticonceptivos hormonales (incluyendo las combinaciones de estrógeno y progesterona o progesterona sola) son inhibidores del CYP1A2, CYP3A4 y CYP2C19. Por lo tanto, el inicio o la suspensión del tratamiento con anticonceptivos hormonales puede requerir una ajuste de la dosis de Clozapina, según las necesidades médicas individuales. Debido a que la cafeína aumenta la concentración plasmática de Clozapina y disminuye en aproximadamente un 50% tras 5 días sin ingesta de cafeína, pueden ser necesarios cambios en la dosis de Clozapina cuando haya un cambio en los hábitos de ingesta de cafeína. En casos de interrupción brusca del hábito de fumar, puede aumentar la concentración plasmática de Clozapina, lo que provocaría un aumento de las reacciones adversas.

Se han comunicado casos de interacción entre citalopram y Clozapina, que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas con Clozapina. La naturaleza de esta interacción no se conoce.

La administración concomitante de sustancias conocidas como inductoras de los enzimas del citocromo P450 pueden disminuir los niveles plasmáticos de Clozapina, lo que puede llevar a una disminución de su eficacia. Sustancias conocidas como inductoras de la actividad del enzima del citocromo P450 y de los que se han comunicado interacciones con Clozapina incluyen, por ejemplo, carbamazepina (no debe utilizarse concomitantemente con Clozapina, debido a su potencial mielosupresor), fenitoína y rifampicina. Los inductores conocidos del citocromo





CYP1A2, como por ejemplo el omeprazol, pueden conllevar a la disminución de los niveles de Clozapina. Cuando se utilice en combinación con estas sustancias, ha de tenerse en cuenta la capacidad que tienen para reducir la eficacia de la Clozapina.

El uso concomitante de litio u otros agentes activos del SNC pueden aumentar el riesgo de aparición de un síndrome neuroléptico maligno (SNM).

Se han descrito casos raros pero graves de crisis epilépticas, inclusive en pacientes no epilépticos y casos aislados de delirio cuando se administró Clozapina conjuntamente con ácido valproico. Estos efectos son probablemente debidos a una interacción farmacodinámica, cuyo mecanismo no ha sido determinado.

Se recomienda precaución en pacientes que reciban tratamiento concomitante con otras sustancias inhibitoras o inductoras de las isoenzimas del citocromo P450. No se han observado hasta la fecha interacciones clínicamente relevantes con antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas y antiarrítmicos tipo Ic, fármacos todos ellos con afinidad por el citocromo P4502D6.

Como con otros antipsicóticos, debe tenerse precaución cuando se prescribe Clozapina junto con medicamentos que se sabe que aumentan el intervalo QTc o que causan desequilibrio electrolito.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Se desconoce.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Producto de uso en extremo delicado, que se encuentra bajo régimen especial de farmacovigilancia farmacológica, por lo que su prescripción debe realizarse en recípe aparte y por un médico psiquiatra, quien deberá registrarse al igual que a sus pacientes en el programa de monitoreo del producto.

El médico tratante queda en la obligación de registrar y notificar cualquier evento adverso observado en los pacientes tras la administración del medicamento al laboratorio representante del producto (quien tiene la obligación de remitirlas al CENAVIF).

No se administre el producto en menores de 18 años ya que hasta la fecha no se ha evaluado la eficacia y seguridad del producto en pacientes de este grupo etéreo.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Este producto puede producir somnolencia, sedación, bradicinesia, por lo cual durante su administración deben evitarse trabajos que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como manejo de vehículos y maquinarias automotriz.

Caídas: Clozapina puede causar ataques epilépticos, somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, lo que puede provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones. Para los pacientes con enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían agravar estos efectos, complete las evaluaciones de riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y de forma recurrente para los pacientes que reciben terapia antipsicótica a largo plazo.

No administrar la Clozapina a pacientes con antecedentes personales de leucopenia, granulocitopenia/agranulocitosis o cualquier alteración de médula ósea o discrasias sanguíneas inducidas por medicamentos.

La Clozapina puede producir alteraciones hematológicas tales como leucopenia y agranulocitosis, con una incidencia mayor que con otros neurolepticos clásicos (hasta 2%), siendo este efecto fatal, principalmente cuando no se le detecta oportunamente, por lo cual es obligatorio un estricto control hematológico (incluyendo conteo diferencial leucocitario) antes, durante y después del tratamiento.

No administrar concomitantemente con fármacos potencialmente depresores de la médula ósea y/o antipsicóticos depot.

Previo al tratamiento con Clozapina, debe realizarse un control hematológico (formula leucocitaria y conteo diferencial), a fin de asegurar que solo los pacientes con hemograma normal recibirán el producto.

Asegurar el acceso regular del paciente a las pruebas hematológicas requeridas.

Instruir a pacientes y familiares a consultar inmediatamente al médico tratante en caso de aparición de cualquier signo y/o síntoma de infección.

Es imperativa la realización semanal de una fórmula leucocitaria y conteo diferencial durante las primeras 18 semanas de tratamiento

Posteriormente, el control se realizará mensualmente mientras persista el tratamiento. Cuando el conteo leucocitario sea menor de $3.500/\text{mm}^3$, cuando este substancialmente (definida una caída sustancial como una disminución en el conteo leucocitario mayor de $3.000/\text{mm}^3$ o una caída acumulativa $3.000/\text{mm}^3$ dentro de una semana) comparado con los valores basales (manteniéndose aún por encima de $3.500/\text{mm}^3$) y/o cuando aparecen signos/síntomas de infección es imperativo repetir el conteo y la fórmula diferencial.

Si se confirma un conteo blanco menor de $3.500/\text{mm}^3$ y/o el conteo absoluto de granulocitos neutrófilos está entre 2.000 y $1.500/\text{mm}^3$ las pruebas deben realizarse dos veces por semana.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Si el conteo leucocitario es menor de $3.000/\text{mm}^3$ o si el conteo diferencial de granulocitos neutrófilos es menor de $1.500/\text{mm}^3$ es obligatoria la discontinuación del tratamiento.

Los pacientes deben ser monitorizados mediante conteo leucocitario y diferencial diario y controlados estrechamente a fin de descartar la presencia de signos y/o síntomas sugestivos de infección.

Pacientes con un conteo leucocitario por debajo de $2.000/\text{mm}^3$ y/o granulocitos neutrófilos por debajo de $1.500/\text{mm}^3$ o quienes presenten un descenso brusco del conteo y fórmula a esos valores, deben ser controlados por un hematólogo y de ser posible, referidos a unidades hematológicas, indicándoseles el aislamiento adecuado.

Si después de 6 semanas de terapia continua, no observa una respuesta satisfactoria, el psiquiatra tratante deberá sopesar el potencial beneficio/riesgo de la continuación de la terapia.

La historia personal de granulocitopenia o agranulocitosis inducida por Clozapina contraindicada en forma categórica la nueva reexposición del paciente a la terapia con el producto.

A los pacientes que hayan sido tratados con Clozapina durante más de 18 semanas y que hayan interrumpido el tratamiento durante más de 3 días, pero menos de 4 semanas, se les debe realizar un recuento leucocitario y un recuento absoluto de neutrófilos semanalmente durante 6 semanas más. Si no se producen anomalías hematológicas, deben reanudarse los controles a intervalos no superiores a 4 semanas. Si el tratamiento con Clozapina se ha interrumpido durante 4 semanas o más, se requiere un control semanal durante las siguientes 18 semanas de tratamiento y debe reajustarse la dosis

No se recomienda el uso profiláctico de antibióticos de amplio espectro en pacientes sintomáticos con agranulocitosis.

Previo a la administración de antibióticos, deben realizarse pruebas que demuestren la presencia de infección (cultivo de sangre, orina, exudado faríngeo y RX de tórax entre otras).

Eosinofilia: En caso de que se produzca eosinofilia, se recomienda interrumpir el tratamiento con Clozapina si el recuento de eosinófilos aumenta por encima de $3.000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$); la terapia solo debe reiniciarse si el recuento de eosinófilos disminuye por debajo de $1.000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$).

Trombocitopenia: En caso de que se produzca trombocitopenia, se recomienda interrumpir el tratamiento con Clozapina si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Inicie la terapia c/dosis bajas y titule lentamente a fin de reducir el riesgo de hipotensión ortostática y/o colapso vascular.

Por lo tanto, los pacientes que inician el tratamiento con Clozapina precisan una estrecha supervisión médica.

Es necesario el control de la presión sanguínea en bipedestación y posición supina durante las primeras semanas de tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson.

El análisis de las bases de datos de seguridad sugiere que el uso de Clozapina está asociado con un aumento del riesgo de miocarditis, especialmente (pero no solo) durante los dos primeros meses de tratamiento. Algunos casos de miocarditis han tenido desenlace mortal. También se han comunicado casos de pericarditis, derrame pericárdico y cardiomiopatía en asociación con el uso de Clozapina, algunos de ellos con desenlace mortal. Debe sospecharse la presencia de miocarditis o cardiomiopatía en pacientes que desarrollen taquicardia persistente en reposo, especialmente en los dos primeros meses de tratamiento, y/o palpitaciones, arritmias, dolor torácico y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (p.ej., fatiga sin causa aparente, disnea, taquipnea), o síntomas similares a los de infarto de miocardio. Otros síntomas que pueden presentarse además de los anteriores incluyen síntomas similares a la gripe. Si se sospecha la aparición de miocarditis o cardiomiopatía, el tratamiento con Clozapina debe interrumpirse rápidamente y remitir al paciente inmediatamente al cardiólogo. Los pacientes con miocarditis o cardiomiopatía inducidas por Clozapina no deben ser re-expuestos a Clozapina.

En los pacientes diagnosticados con cardiomiopatía durante el tratamiento con Clozapina, existe la posibilidad de desarrollar incapacidad de la válvula mitral. En casos de cardiomiopatía durante el tratamiento de Clozapina, se han notificado casos de incapacidad de dicha válvula. En estos casos se notificó regurgitación de la válvula mitral leve o moderada, en la ecocardiografía bidimensional (2DEcho).

Infarto de miocardio: Se han descrito casos post-comercialización de infarto de miocardio incluyendo casos con resultado fatal. La causa fue difícil de determinar en la mayoría de dichos casos debido a la existencia de una enfermedad cardíaca previa u otras causas plausibles.

Prolongación del intervalo QT: Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de QT prolongado.

Como con otros antipsicóticos, se deben tomar precauciones cuando se prescriba Clozapina junto con medicamentos que se sabe que aumentan el intervalo QTc.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Reacciones adversas cerebrovasculares: En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en población con demencia con algunos antipsicóticos atípicos, el riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares se ha visto incrementado aproximadamente 3 veces. El mecanismo de este incremento del riesgo no se conoce. No se puede descartar un riesgo incrementado para otros antipsicóticos o con otra población de pacientes. La Clozapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de ictus.

Riesgo de tromboembolismo: Dado que Clozapina puede estar asociado con tromboembolismo, debería evitarse la inmovilización del paciente. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con el uso de medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos frecuentemente presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, antes y durante el tratamiento con Clozapina deben identificarse todos los riesgos potenciales de TEV y tomar medidas preventivas.

Crisis epilépticas: Los pacientes con antecedentes de epilepsia deben ser estrechamente observados durante el tratamiento con Clozapina dado que se han comunicado casos de convulsiones relacionadas con la dosis. En tales casos, deberá reducirse la dosis y, si es necesario, deberá iniciarse un tratamiento anticonvulsivante.

Efectos anticolinérgicos: Clozapina posee actividad anticolinérgica, que puede producir diversos efectos indeseables en todo el cuerpo. Se recomienda una supervisión cuidadosa si el paciente presenta hipertrofia de próstata o glaucoma de ángulo estrecho. Debido probablemente a sus propiedades anticolinérgicas, Clozapina se ha asociado con diversos grados de alteraciones de la peristalsis intestinal, desde estreñimiento a obstrucción intestinal, compactación fecal, íleo paralítico, megacolon e isquemia/infarto intestinal. En raras ocasiones estos casos han tenido un desenlace mortal. Se requiere precaución especial en pacientes que reciban medicaciones concomitantes que puedan provocar estreñimiento (especialmente aquellos con propiedades anticolinérgicas como algunos antipsicóticos, antidepresivos y tratamientos antiparkinsonianos), tengan antecedentes de enfermedad de colon o antecedentes de cirugía abdominal baja, ya que pueden exacerbar la situación. Es importante diagnosticar y tratar adecuadamente el estreñimiento.

Fiebre: Durante el tratamiento con Clozapina los pacientes pueden experimentar elevaciones de temperatura transitorias por encima de los 38 °C con una mayor frecuencia durante las tres primeras semanas de tratamiento. Esta fiebre es generalmente benigna. En ocasiones, puede ir asociada con un aumento o descenso del recuento leucocitario. Los pacientes con fiebre deben ser evaluados minuciosamente para descartar la posibilidad de una infección subyacente o el desarrollo de agranulocitosis. En presencia de fiebre elevada debe considerarse la posibilidad de un síndrome neuroléptico maligno (SNM). Si se confirma el diagnóstico





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

de SNM, debe interrumpirse el tratamiento con Clozapina de forma inmediata y tomar las medidas médicas apropiadas.

Alteraciones metabólicas: Se ha asociado a los medicamentos antipsicóticos, y también a Clozapina con alteraciones metabólicas que pueden aumentar el riesgo cardiovascular y cerebrovascular. Tales cambios pueden incluir hiperglucemia, dislipemia e incremento del peso corporal. Si bien los antipsicóticos atípicos pueden producir alteraciones metabólicas, cada fármaco de la clase presenta un perfil propio característico.

Hiperglucemia: Durante el tratamiento con Clozapina se ha comunicado, en raras ocasiones, alteración de la tolerancia a la glucosa y/o desarrollo o exacerbación de una diabetes mellitus. No se ha determinado todavía el posible mecanismo para esta posible asociación. Muy raramente se han descrito casos de hiperglucemia severa con cetoacidosis o coma hiperosmolar en pacientes sin antecedentes previos de hiperglucemia, algunos de ellos con desenlace mortal. En la mayoría de los casos en los que se disponía de datos de seguimiento, la alteración de intolerancia a la glucosa se resolvió tras la interrupción del tratamiento y la reinstauración del tratamiento con Clozapina provocó una recaída. Los pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus que empiecen tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser controlados y su nivel de glucosa monitorizado periódicamente para detectar un posible empeoramiento en su control glucémico. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo: obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que inician el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser sometidos a la prueba de la glucosa en ayunas al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Los pacientes que desarrollen síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser sometidos a la prueba de la glucosa en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resuelve cuando se interrumpe el tratamiento con el antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con antidiabéticos incluso después de la interrupción del medicamento sospechoso. Se deberá valorar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que haya fallado el manejo médico activo de la hiperglucemia.

Dislipemia: Se han observado alteraciones no deseadas de los niveles lipídicos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluido Clozapina. Se recomienda la monitorización clínica de los niveles de lípidos, tanto basal como un seguimiento periódico, en pacientes tratados con Clozapina.

Aumento de peso: Se ha observado un aumento del peso corporal con antipsicóticos atípicos, incluido Clozapina. Se recomienda su vigilancia clínica.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Efectos de retirada y rebote: Tras el cese brusco del tratamiento con Clozapina, se han descrito reacciones agudas por la retirada del fármaco. Por ello, se recomienda una interrupción gradual del tratamiento. Si es necesaria una interrupción brusca (p.ej., debido a leucopenia), se deberá vigilar estrechamente al paciente en relación a la recurrencia de los síntomas psicóticos y síntomas relacionados con el efecto rebote de tipo colinérgico como sudoración excesiva, cefaleas, náuseas, vómitos y diarrea.

Insuficiencia hepática: Los pacientes con trastornos hepáticos previos pueden recibir Clozapina si bien precisan controles periódicos de su función hepática. Las pruebas de la función hepática deben realizarse en pacientes que presenten síntomas potenciales de disfunción hepática, tales como náuseas, vómitos y/o anorexia, durante el tratamiento con Clozapina. Si el incremento de niveles es clínicamente relevante (más de tres veces el LSN) o si aparecen síntomas de ictericia, el tratamiento con Clozapina debe interrumpirse. Puede reiniciarse solo si los resultados de las pruebas de la función hepática son normales. En dicho caso, la función hepática debe monitorizarse estrechamente tras la reinstauración del tratamiento.

Pacientes de 60 años y mayores: Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja.

Durante el tratamiento con Clozapina puede producirse hipotensión ortostática y se han comunicado algunos casos de taquicardia en ocasiones continuada. Los pacientes de 60 años o mayores, particularmente aquellos con función cardiovascular comprometida, pueden ser más susceptibles a estos efectos.

Los pacientes de 60 años o mayores pueden ser también particularmente susceptibles a los efectos anticolinérgicos de Clozapina, tales como retención urinaria y estreñimiento.

Incremento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia:

Los datos de 2 amplios estudios observacionales han mostrado que los pacientes de edad avanzada con demencia que han sido tratados con antipsicóticos tienen un pequeño riesgo de muerte comparados con los no tratados. No hay suficientes datos para poder estimar la magnitud exacta del riesgo y no se conoce la causa del riesgo aumentado.

Clozapina no está autorizado para el tratamiento de los trastornos de la conducta asociados a demencia

En pacientes con historia previa de disfunción vascular renal y/o cardíaca, convulsiones y en ancianos, se recomienda iniciar con la dosis más baja (12,5 mg el primer día) y titularla con pequeños incrementos (25 mg/día).

No se recomienda su uso concomitante con neurolépticos clásicos.

En pacientes con disfunción renal y/o hepática deben realizarse periódicamente prueba del funcionamiento de estos órganos.





8.2. Embarazo

Existen sólo limitados datos clínicos de embarazos durante el tratamiento con Clozapina. Los estudios en animales no indican ni directa ni indirectamente efectos nocivos en lo que respecta a embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo Clozapina) durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de presentar reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad y duración tras el nacimiento. Se han notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos de la alimentación. Por consiguiente, los recién nacidos que han sido expuestos a antipsicóticos deben ser monitorizados cuidadosamente.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Los estudios en animales sugieren que Clozapina se excreta a través de la leche materna y tiene efecto en el lactante; por ello las madres que reciban Clozapina no deben amamantar a sus hijos

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento

8.4. Fertilidad

Se dispone de datos limitados de los efectos de la Clozapina sobre la fertilidad en humanos que no son concluyentes. En ratas macho y hembra, la Clozapina no afectó a la fertilidad cuando se administró a dosis de hasta 40 mg/kg, correspondiente a una dosis equivalente en humanos de 6,4 mg/kg o aproximadamente a una tercera parte de la dosis máxima permitida en humanos adultos.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este producto puede producir sedación, somnolencia disminución de la actividad refleja. Durante su administración evítese los trabajos que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como manejo de vehículos u otro tipo de maquinaria automotriz.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Pacientes con historia de leucopenia, de granulocitopenia o agranulocitosis inducida por fármacos.

Antecedentes de agranulocitosis inducida por Clozapina.

Intoxicación alcohólica o farmacológica aguda.

Psicosis tóxica o estados comatosos.





Insuficiencia renal y/o hepática.

Pacientes a los que no se les pueda realizar análisis sanguíneos periódicamente.

Función alterada de la médula ósea.

Epilepsia no controlada.

Colapso circulatorio y/o depresión del SNC de cualquier etiología.

Trastornos renales o cardíacos severos (p.ej. miocarditis).

Enfermedad hepática activa asociada a náuseas, anorexia o ictericia; enfermedad hepática progresiva, insuficiencia hepática.

Íleo paralítico.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

En casos de sobredosis agudas intencionadas o accidentales con Clozapina, se ha estimado una mortalidad de un 12% a través de los casos notificados que disponían de información sobre el desenlace. La mayoría de las muertes estaban asociadas a insuficiencia cardíaca o neumonía causada por aspiración tras ingerir dosis superiores a 2000 mg. También ha habido informes de pacientes que se han recuperado de sobredosificaciones superiores a 10.000 mg. Sin embargo, en algunos adultos, principalmente en aquellos no expuestos previamente a Clozapina, la ingestión de dosis de 400 mg provocó estados comatosos con peligro de muerte y un caso de muerte. En niños, la ingesta de 50 mg a 200 mg provocó sedación profunda o coma sin llegar a ser letal.

Somnolencia, letargo, arreflexia, coma, confusión, alucinaciones, agitación, delirio, síntomas extrapiramidales, hiperreflexia, convulsiones; hipersalivación, midriasis, visión borrosa, termolabilidad; hipotensión, colapso, taquicardia, arritmias cardíacas, neumonía por aspiración, disnea, depresión o insuficiencia respiratoria.

10.2. Tratamiento

No hay antídotos específicos para Clozapina.

Durante las primeras 6 horas tras la ingestión del fármaco, deberá realizarse un lavado gástrico y/o la administración de carbón activado. La diálisis peritoneal y la hemodiálisis no son muy efectivas. Tratamiento sintomático bajo monitorización cardíaca continua, vigilancia de la respiración, monitorización de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. El uso de epinefrina deberá evitarse en el tratamiento de la hipotensión debido a la posibilidad de un efecto paradójico (efecto inverso) al de la epinefrina.

Es necesaria una estrecha supervisión médica durante al menos 5 días debido a la posibilidad de reacciones retardadas.





Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"
Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA

TEXTO DE ESTUCHE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: ORAL

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A JUICIO DEL FACULTATIVO
ADVERTENCIAS.

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental. Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

No suspenda el medicamento sin la indicación de su médico tratante.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

