CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	LUVERINA® 100 (Clozapina)
Forma farmacéutica:	Comprimido
Fortaleza:	100,0 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 comprimidos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS CELSIUS S.A., Montevideo, Uruguay.
Fabricante, país:	LABORATORIOS CELSIUS S.A., Montevideo, Uruguay. Producto Terminado
Número de Registro Sanitario:	006-22D3
Fecha de Inscripción:	19 de enero de 2022.
Composición:	
Cada comprimido contiene:	
Clozapina	100,0 mg
Lactosa monohidrato	80,80 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25°C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la esquizofrenia resistente: Clozapina está indicada en pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento y en pacientes esquizofrénicos que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico. La resistencia al tratamiento se define como la ausencia de mejoría clínica satisfactoria a pesar de haber utilizado como mínimo dos tratamientos diferentes con antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico, a las dosis adecuadas y durante el tiempo adecuado.

Tratamiento en el curso de la enfermedad de Parkinson: Clozapina está también indicado en trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

Antecedentes de granulocitopenia/agranulocitosis tóxica o idiosincrásica (con la excepción de granulocitopenia/agranulocitosis producida por quimioterapia previa).

Antecedentes de agranulocitosis inducida por clozapina. El tratamiento con clozapina no

debe iniciarse concomitantemente con sustancias de las que se conoce que tienen potencial importante para causar agranulocitosis; debe evitarse el uso concomitante con antipsicóticos depot.
Función alterada de la médula ósea.
Epilepsia no controlada.
Psicosis alcohólica u otras psicosis tóxicas, intoxicación por fármacos, estados comatosos. 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.

Precauciones:

Este medicamento contiene lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
Eosinofilia, se recomienda interrumpir el tratamiento con clozapina si el recuento de eosinófilos aumenta por encima de 3.000/mm3 (3,0x109/L), la terapia sólo debe reiniciarse si el recuento de eosinófilos disminuye por debajo de 1.000/mm3 (1,0x109 /L). Trombocitopenia, se recomienda interrumpir el tratamiento con clozapina si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 50.000/mm3 (50x109/L).
Trastornos cardiovasculares, durante el tratamiento con clozapina puede presentarse hipotensión ortostática, con o sin síncope. Raramente, el colapso puede ser profundo y puede ir acompañado de paro cardíaco y/o respiratorio. Esto es más probable que ocurra con el uso concomitante de una benzodiazepina u otro agente antipsicótico y durante el ajuste inicial asociado a una escalada rápida de la dosis, por lo que 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.
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. Se debe tener precaución en pacientes con Infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de QT prolongado, con demencia y antipsicóticos atípicos por el riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares, en pacientes con factores de riesgo de ictus, con riesgo de tromboembolismo, crisis epilépticas, hipertrofia de próstata o glaucoma de ángulo estrecho, alteraciones de la peristalsis intestinal, desde estreñimiento a obstrucción intestinal, compactación fecal, íleo paralítico, megacolon e isquemia/infarto intestinal, por la actividad anticolinérgica que posee Clozapina.
Precaución con los diabéticos y pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo: obesidad, antecedentes familiares de diabetes), los cuales deben ser sometidos a la prueba de la glucosa en ayunas al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo, por la posibilidad de hiperglucemia por el uso de clozapina.
Se recomienda la monitorización clínica de los niveles de lípidos, tanto basal como un seguimiento periódico, en pacientes tratados con clozapina, así como del peso corporal. 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.
Poblaciones especiales: Insuficiencia hepática (Los pacientes con trastornos hepáticos previos pueden recibir clozapina si bien precisan controles periódicos de su función hepática).

En pacientes de 60 años y mayores se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja. Clozapina no está autorizado para el tratamiento de los trastornos de la conducta asociados a demencia.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Se recomienda que clozapina no se utilice en combinación con otros antipsicóticos. Cuando el tratamiento con clozapina va a instaurarse en un paciente que recibe terapia antipsicótica oral, se recomienda retirar primero este tratamiento mediante reducción progresiva de la dosis.

Clozapina puede causar agranulocitosis. Antes de iniciar el tratamiento con clozapina, debe realizarse un análisis de sangre (ver "agranulocitosis"), una historia clínica completa y un examen médico.

El médico que instaure el tratamiento deberá valorar la realización de un ECG antes del tratamiento.

Debe prestarse especial atención a síntomas de tipo gripal tales como fiebre o dolor de garganta, y a cualquier otra evidencia de infección que pueda ser indicativa de neutropenia. Los pacientes y sus cuidadores deberán ser informados de que en caso de que se produzcan estos síntomas, debe realizarse un análisis sanguíneo inmediatamente.

Los pacientes con antecedentes de trastornos primarios de la médula ósea deberán ser tratados sólo si los beneficios superan los riesgos. Estos pacientes deben ser examinados exhaustivamente por un hematólogo antes de iniciar el tratamiento con clozapina. Control del recuento leucocitario y del recuento absoluto de neutrófilos.

Recuento hematológico		Acción requerida
Recuento leucocitario/mm^3 (/L)	Recuento absoluto de neutrófilos/mm^3 (/L)	
≥ 3.500 (≥ $3,5x10^9$)	≥ 2.000 (≥ $2,0x10^9$)	Continuar el tratamiento con clozapina.
Entre ≥3.000 y <3.500 (≥$3,0x10^9$ y <$3,5x10^9$)	Entre ≥1.500 y <2.000 (≥$1,5x10^9$ y <$2,0x10^9$)	Continuar el tratamiento con clozapina, toma de análisis bisemanal hasta que el recuento se estabilice o aumente.
< 3.000 (< $3,0x10^9$)	< 1.500 (< $1,5x10^9$)	Interrumpir inmediatamente el tratamiento con clozapina, análisis diario hasta que se resuelva la anormalidad hemática, controlar una posible infección. No re-exponer al paciente.

Si se ha suspendido el tratamiento con clozapina y se produce un descenso posterior del recuento leucocitario por debajo de 2.000/mm^3 ($2,0x10^9$/L) o el recuento absoluto de neutrófilos desciende por debajo de 1.000/mm^3 ($1,0x10^9$/L), el manejo de esta incidencia debe ser supervisado por un hematólogo experimentado.

Los pacientes a los que se les haya interrumpido el tratamiento con clozapina como resultado de alteraciones en el recuento leucocitario o en el recuento absoluto de neutrófilos no deben ser re-expuestos a clozapina. Si la interrupción del tratamiento ha sido por otras razones, 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 adicionales. Si no se producen anormalidades 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 debe tomarse alcohol concomitantemente con clozapina debido a la posible potenciación del efecto sedante.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas más graves descritas con clozapina son: agranulocitosis, crisis epilépticas, efectos cardiovasculares y fiebre. Las reacciones adversas más frecuentes son: somnolencia/sedación, mareos, taquicardia, estreñimiento e hipersalivación.

Se han producido Trastornos del metabolismo y de la nutrición como: alteración de la tolerancia a la glucosa y/o desarrollo o exacerbación de diabetes mellitus durante el tratamiento con clozapina. En muy raras ocasiones, se ha comunicado hiperglucemia severa, provocando algunas veces cetoacidosis/coma hiperosmolar, en pacientes tratados con clozapina sin antecedentes previos de hiperglucemia.

Trastornos del sistema nervioso: más frecuentes, somnolencia/sedación y mareos. Clozapina puede producir cambios en el EEG, incluyendo la aparición de picos y ondas complejas. Disminuye el umbral convulsivo de forma dosis dependiente y puede provocar espasmos mioclónicos o convulsiones generalizadas.

Trastornos cardíacos como taquicardia e hipotensión ortostática con o sin síncope, arritmias cardíacas, pericarditis/efusión pericárdica y miocarditis, algunos de ellos con desenlace mortal. Los signos y síntomas de miocarditis o cardiomiopatía incluyen taquicardia persistente en reposo, palpitaciones, arritmias, dolor torácico y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (tales como 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.

Trastornos vasculares, raramente se han descrito casos de tromboembolismo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, muy raramente depresión o paro respiratorio con o sin colapso circulatorio.

Trastornos gastrointestinales, muy frecuentemente estreñimiento e hipersalivación, y frecuentemente náuseas y vómitos, muy raramente íleo paralítico.

Trastornos hepatobiliares, con elevaciones transitorias y asintomáticas de los enzimas hepáticos, y raramente hepatitis e ictericia colestásica, muy raramente necrosis hepática fulminante.

Trastornos renales y urinarios como nefritis intersticial aguda.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama, casos muy raros de priapismo.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración como síndrome neuroléptico maligno (SNM). Se han descrito reacciones agudas por retirada.

Posología y modo de administración:

La dosis debe ajustarse individualmente. Para cada paciente debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Se precisa un ajuste cuidadoso de la dosis y una pauta de tratamiento en dosis divididas para minimizar el riesgo de hipotensión, convulsiones y sedación. Deberá ajustarse la dosis en pacientes que reciban simultáneamente fármacos que presentan interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas con clozapina, tales como benzodiazepinas o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Posología:

Se recomiendan las dosis siguientes,

Pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento:

Dosis inicial, 12,5 mg una o dos veces el primer día, seguido de 25 mg una o dos veces el segundo día. Si se tolera bien, la dosis diaria puede entonces aumentarse lentamente en incrementos de 25 mg a 50 mg con el fin de alcanzar una dosis de hasta 300 mg/día en 2 ó 3 semanas. A continuación, si es necesario, la dosis diaria puede aumentarse en incrementos de 50 mg a 100 mg cada media semana o preferiblemente a intervalos semanales.

En la mayoría de los pacientes, puede esperarse eficacia antipsicótica con una dosis de 200 a 450 mg/día administrados en tomas divididas. La dosis total diaria puede ser fraccionada de forma no uniforme, administrándose la dosis mayor al acostarse.

Dosis máxima, son permisibles aumentos prudenciales (sin exceder los 100 mg) hasta una

dosis máxima de 900 mg/día. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, a dosis superiores a 450 mg/día, aumenta la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas (en particular convulsiones).
Dosis de mantenimiento, se recomienda un ajuste descendente cauteloso. El tratamiento deberá mantenerse como mínimo 6 meses. Si la dosis diaria no excede de 200 mg, puede ser factible una única administración por la noche. En caso de haber decidido finalizar el tratamiento con clozapina, se recomienda una reducción gradual de la dosis durante un periodo de 1 a 2 semanas. Si es necesaria una interrupción brusca, se deberá vigilar estrechamente al paciente en relación a la aparición de reacciones por retirada.
Reinicio del tratamiento:
En pacientes en los que el intervalo desde la última dosis de clozapina exceda de 2 días, debe reiniciarse el tratamiento con 12,5 mg administrados una o dos veces el primer día. Si esta dosis es bien tolerada, es posible ajustar la dosis al nivel terapéutico más rápidamente que lo recomendado para el tratamiento inicial. Sin embargo, en aquellos pacientes que hubieran experimentado previamente un paro respiratorio o cardíaco con la dosificación inicial pero que después fueron dosificados con éxito hasta una dosis terapéutica, el reajuste de dosis debe realizarse con extrema precaución
Trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar:
Dosis inicial, no debe superar los 12,5 mg/día, tomados por la noche. Posteriormente, la dosis se aumentará en incrementos de 12,5 mg, con un máximo de dos incrementos a la semana hasta un máximo de 50 mg, los cuales no deben alcanzarse hasta el final de la segunda semana. La cantidad diaria total deberá tomarse en una única dosis, preferiblemente por la noche. La dosis media efectiva se encuentra entre 25 mg y 37,5 mg/día. En caso de que el tratamiento, durante un mínimo de una semana con una dosis de 50 mg, no proporcionara una respuesta terapéutica satisfactoria, la dosis puede aumentarse con cuidado mediante incrementos de 12,5 mg/semana. Dosis máxima, la dosis de 50 mg/día sólo deberá sobrepasarse en casos excepcionales y la dosis máxima de 100 mg/día no debe excederse nunca.
Si aparece hipotensión ortostática, sedación intensa o confusión, deberán limitarse o retrasarse los aumentos de dosis. Durante las primeras semanas de tratamiento deberá controlarse la presión arterial.
Dosis de mantenimiento, cuando los síntomas psicóticos hayan desaparecido completamente durante al menos dos semanas, es posible aumentar la medicación antiparkinsoniana si así lo permite el estado motor del paciente. Si esto provoca la reaparición de los síntomas psicóticos, puede aumentarse la dosis de clozapina con incrementos de 12,5 mg/semana, hasta un máximo de 100 mg/día tomados en una o dos dosis. Para finalizar el tratamiento, se recomienda una reducción gradual de la dosis, en fracciones de 12,5 mg, durante un periodo de al menos una semana (preferiblemente dos semanas). El tratamiento ha de interrumpirse inmediatamente en caso de neutropenia o agranulocitosis. En este caso, es esencial un cuidadoso control psiquiátrico del paciente, ya que los síntomas pueden reaparecer rápidamente.
Poblaciones especiales:
Pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda administrar con precaución y monitorizar de forma regular la función del hígado.
Población pediátrica, No se recomienda el uso de clozapina en niños o adolescentes menores de 16 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 edad avanzada, 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.
Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:
Contraindicaciones de uso concomitante:

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. 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-alfa-adrenérgicas, clozapina puede reducir el efecto hipertensor de la norepinefrina u otros fármacos predominantemente alfa-adrenérgicos y revertir el efecto presor de la epinefrina. Sustancias conocidas como inhibidores de la actividad de algunos de las isoenzimas del citocromo P450 puede aumentar los niveles plasmáticos de clozapina, esto es más importante para los inhibidores del CYP 1A2 como cafeína, perazina y el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina fluvoxamina. Los anticonceptivos hormonales (incluyendo las combinaciones de estrógeno y progesterona o progesterona sola) son inhibidores del CYP 1A2, CYP 3A4 y CYP 2C19. Por lo tanto, el inicio o la suspensión del tratamiento con anticonceptivos hormonales puede requerir una juste de la dosis de clozapina, según las necesidades médicas individuales. Se han comunicado casos de interacción entre citalopram y clozapina, que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. La administración concomitante de sustancias conocidas como inductoras de los enzimas del citocromo P450 puede disminuir los niveles plasmáticos de clozapina. Sustancias conocidas como inductora de la actividad de los enzimas del citocromo P450 como la 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. litio u otros agentes activos del SNC pueden aumentar el riesgo de aparición de un síndrome neuroléptico maligno (SNM). Con ácido valproico se han descrito casos raros pero graves de crisis epilépticas, inclusive en pacientes no epilépticos, y casos aislados de delirio. Se recomienda precaución en pacientes que reciban tratamiento concomitante con otras sustancias inhibidoras o inductoras de las isoenzimas del citocromo P450. Como con otros antipsicóticos, deben tomarse precauciones cuando se prescribe clozapina con medicamentos que se sabe que aumentan el intervalo QTc o causan desequilibrio electrolítico.

Fármaco	Interacciones	Comentarios
Supresores de la médula ósea (p.ej., carbamazepina, cloranfenicol, sulfonamidas (p.ej., cotrimoxazol), analgésicos pirazolónicos (p.ej., fenilbutazona), penicilamina, agentes citotóxicos y antipsicóticos inyectables depot de larga duración	Interactúan aumentando el riesgo y/o la gravedad de la supresión de la médula ósea.	Clozapina no debe utilizarse concomitantemente con otros fármacos de los que se conoce que poseen potencial para suprimir la función de la médula ósea.
Benzodiazepinas	El uso concomitante puede aumentar el riesgo de colapso circulatorio, que puede llevar a paro cardíaco y/o respiratorio.	A pesar de que es raro, se recomienda precaución cuando se usen estos agentes juntos. Las notificaciones sugieren que es más probable que la depresión respiratoria y el colapso aparezcan

		al inicio del tratamiento con esta combinación o cuando clozapina se añade a un tratamiento ya establecido con benzodiazepinas.
Anticolinérgicos	Clozapina potencia la acción de estos agentes por adición de actividad anticolinérgica.	Observar al paciente por si aparecen efectos adversos anticolinérgicos como estreñimiento, especialmente cuando se utiliza para ayudar a controlar la hipersalivación.
Antihipertensivos	Clozapina puede potenciar el efecto hipotensor de estos fármacos debido a que antagoniza sus efectos simpaticomiméticos.	Se recomienda precaución si se utiliza Clozapina de forma concomitante con fármacos antihipertensores. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de hipotensión, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis.
Alcohol, IMAOs, depresores del SNC, incluyendo narcóticos y benzodiazepinas	Aumento de los efectos centrales. Depresión aditiva del SNC e interferencia del comportamiento cognitivo y motor cuando se usa en combinación con estas sustancias.	Se recomienda precaución cuando se utilice clozapina en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC. Advertir al paciente de los posibles efectos sedantes aditivos y recomendar no conducir ni manejar maquinaria.
Fármacos con elevada unión a proteínas (p.ej., warfarina, digoxina)	Clozapina puede provocar un aumento en las concentraciones plasmáticas de estas sustancias debido a su desplazamiento de las proteínas plasmáticas.	Los pacientes deben ser controlados por si se producen efectos adversos asociados con estas sustancias y, si es necesario, ajustar la dosis de las mismas.
Fenitoína	La adición de fenitoína al tratamiento con clozapina puede provocar una disminución en las concentraciones plasmáticas de clozapina.	Si ha de usarse fenitoína, deberá controlarse estrechamente al paciente por si se produce un empeoramiento de los síntomas psicóticos.
Litio	El uso concomitante puede aumentar el riesgo de desarrollar un síndrome neuroléptico maligno (SNM).	Observar al paciente por si aparecen signos y síntomas de SNM.
Sustancias inductoras de CYP1A2 (p. ej., omeprazol)	El uso concomitante puede disminuir los niveles de clozapina.	Debe considerarse el potencial reductor de la eficacia de clozapina.
Sustancias inhibidoras de CYP1A2 p. ej., fluvoxamina, cafeína, ciprofloxacino, perazina o anticonceptivos hormonales (CYP1A2, CYP3A4 y CYP2C19)	El uso concomitante puede incrementar los niveles de clozapina.	Potencial para aumentar los efectos adversos. También es necesario tener precaución después del cese del uso concomitante de medicamentos inhibidores de CYP1A2 o de CYP3A4 debido a la posible reducción de los niveles de clozapina. El efecto de la inhibición del

		CYP2C19 puede ser mínima

Uso en Embarazo y lactancia:
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. Se recomienda precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.
Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo clozapina) durante el tercer trimestre de 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.
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.
Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:
Debido a la capacidad de clozapina de producir sedación y disminuir el umbral convulsivo, deben evitarse cierto tipo de actividades como conducir o utilizar maquinaria especialmente durante las primeras semanas de tratamiento. Clozapina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos, así como la propia enfermedad, hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.
Sobredosis:
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 2.000 mg. En niños, la ingesta de 50 mg a 200 mg provocó sedación profunda o coma sin llegar a ser letal.
Signos y síntomas: 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.
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.
Propiedades farmacodinámicas:
ATC: N05AH02.
Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos. Antipsicóticos. Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas.
Mecanismo de acción: 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 anfetamina. Posee una acción bloqueante débil sobre los receptores dopaminérgicos (D_1, D_2, D_3 y D_5), pero muestra

potentes efectos sobre el receptor D_4. Clozapina tiene un potente efecto anti-α-adrenérgico, anticolinérgico, antihistamínico y de disminución del nivel de vigilia (“arousal”). También ha demostrado poseer propiedades antiserotoninérgicas.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

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 sometida 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.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

No conservar medicamentos fuera de su fecha de validez ni aquellos que no vayan a ser usados.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 19 de enero de 2022.