

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	<b>Luverina®100</b> (Clozapina)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido
<b>Fortaleza:</b>	100,0 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 comprimidos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	Laboratorios Celsius S.A., Uruguay.
<b>Fabricante, país:</b>	Laboratorios Celsius S.A., Uruguay.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	084-14D3
<b>Fecha de Inscripción:</b>	14 de noviembre de 2014.
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido contiene:	
Clozapina	100,0 mg
Lactosa monohidratada	80,80 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Está indicada para el tratamiento de esquizofrenia en pacientes que no han respondido al tratamiento con otros agentes antipsicóticos y/o que no toleran otros antipsicóticos.

### Contraindicaciones:

No deberán recibir LUVERINA aquellas personas que han tenido problemas en la producción de glóbulos blancos, glóbulos rojos, o plaquetas como consecuencia del uso de una sustancia, sea o no un medicamento. Tampoco quienes están recibiendo un medicamento que pueda causar ese tipo de efectos.

Comunicar al médico los antecedentes de problemas sanguíneos y cualquier enfermedad aguda o crónica que el paciente presente

### Precauciones:

Ver Advertencias.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

El paciente deberá cumplir estrictamente con los controles hematológicos (exámenes de sangre) que su médico le indicará.

Antes de iniciar la terapia con Clozapina, deberá realizarse un control hematológico. Si el recuento de Glóbulos blancos es menor a 3500/mm<sup>3</sup>, la terapia no debe ser iniciada.

Estos análisis deben realizarse con una frecuencia mínima de 1 vez por semana durante los primeros 4 meses, y 1 vez por mes de allí en adelante. Dicha frecuencia se incrementará si aparecieran alteraciones sanguíneas.

El paciente deberá cumplir estrictamente con los controles hematológicos (exámenes de sangre) que su médico le indicará. Estos controles deberán continuarse durante cuatro semanas luego de suspendido el tratamiento con Clozapina.

Por otra parte el laboratorio fabricante está obligado a denegar la dispensación de LUVERINA a los pacientes que no presenten los hemogramas correspondientes en el momento de adquirir el producto.

Cuando un paciente que recibe LUVERINA presenta fiebre, dolor de garganta o síntomas de cualquier proceso infeccioso, deberá comunicarlo de inmediato a su médico. Lo mismo en caso de sufrir una convulsión.

Como es obvio, el paciente que recibe LUVERINA deberá abstenerse de consumir alcohol o drogas ilegales.

#### **Efectos indeseables:**

Disminución de la producción de glóbulos blancos. Es un efecto grave pues los glóbulos blancos son imprescindibles para la defensa contra infecciones. Afortunadamente es poco frecuente (1% de los pacientes) y si se siguen estrictamente los controles sanguíneos se posibilita la detección precoz, lo que permite la recuperación total al suspender el medicamento.

Convulsiones. También son infrecuentes. En caso de producirse, quien asista al paciente no deberá perder la calma (la convulsión termina sola, en escasos minutos) procurando evitar que golpee la cabeza y que se muerda la lengua (introducir un objeto blando entre los dientes).

Otros efectos algo molestos, pero no peligrosos para pacientes físicamente sanos, son: aumento de temperatura de origen no infeccioso, aumento de la producción de saliva, somnolencia, baja presión arterial (sobre todo al incorporarse bruscamente), palpitaciones y estreñimiento. Todos estos síntomas suelen desaparecer tras un período de acostumbamiento.

#### **Posología y método de administración:**

Dosis usual en adultos: 300 a 450 mg por día.

Iniciar el tratamiento con una dosis diaria baja e incrementarla gradualmente (25 a 50 mg/día) de modo de alcanzar la dosis usual en 2 semanas.

Luego de alcanzar los 300 mg/día, los incrementos son de 50 a 100 mg, 1 ó 2 veces por semana.

Dosis máxima: 900 mg/día.

Dosis pediátrica: no ha sido establecida la seguridad y eficacia de Clozapina en niños menores de 16 años.

Se aconseja al paciente cumplir con el tratamiento; tomar estrictamente lo indicado por el médico tratante (no más ni menos).

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Dado que el metabolismo de clozapina está mediado por el citocromo P450, puede ocurrir interacción con otros medicamentos mediados por estas isoenzimas.

Alcohol y depresores del SNC. Depresores de la médula ósea. Hipotensores. Litio. Inhibidores de la recaptación de serotonina.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo - FDA Categoría B. Estudios en animales no han demostrado riesgo para el feto pero no hay estudios controlados en humanos. Uso aceptado.

Lactancia – Los estudios en animales sugieren que la misma puede pasar a la leche materna

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Debido a la posible somnolencia que puede producir este medicamento, se aconseja no manejar vehículos, operar maquinarias ni realizar cualquier tipo de tarea que requiera estado de alerta.

### **Sobredosis:**

No hay un antídoto específico para Clozapina. El tratamiento de la sobredosis es sintomático y de soporte.

Para disminuir la absorción se aconseja lavado gástrico o administración de carbón activado dentro de las 6 horas de la ingesta.

Tratamiento específico: considerar el uso de fisostigmina, dihidroergotamina, angiotensina o norepinefrina, para contrarrestar los síntomas anticolinérgicos.

No usar epinefrina ni sus derivados para el tratamiento de la hipotensión.

No usar quinidina o procainamida para el tratamiento de arritmias cardíacas

Monitorear los signos vitales, manteniendo el monitoreo por varios días debido a la aparición de efectos retardados.

La hemodiálisis no es beneficiosa.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Clozapina es un antipsicótico atípico.

Es un derivado dibenzodiazepínico.

No se ha definido el mecanismo por el cual la Clozapina ejerce su efecto antipsicótico.

La clozapina interfiere débilmente con la unión de la Dopamina a los receptores D1, D2, D3 y D5; y moderadamente con la unión a los receptores D4.

En los receptores alfa-Adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos y serotoninérgicos, actúa como un antagonista.

No está claro si una combinación de estos efectos explica su eficacia.

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

La absorción de clozapina a partir del tracto gastrointestinal es rápida y casi completa. Sin embargo el metabolismo de primer paso, limita su biodisponibilidad al 50%.

Los alimentos no afectan la biodisponibilidad sistémica de clozapina.

El pico de concentración plasmático se alcanza luego de 2,5 horas (en promedio) de la administración oral.

Las concentraciones de estado estacionario se alcanzan en 8 a 10 días. Su distribución es rápida y extensa. Cruza la barrera hematoencefálica. Se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente 95%. Se metaboliza extensamente en el hígado, a metabolitos con actividad limitada o nula.

La principal isoenzima involucrada en el metabolismo es la CYP1A2 (citocromo P450).

La vida media de eliminación es 12 horas (rango de 4 a 66 horas) después de alcanzar la fase de estado con una dosis de 100 mg dos veces al día.

Los metabolitos y las cantidades trazas de droga incambiada se eliminan principalmente por la orina (50% de la dosis administrada) y también por las heces (30% de la dosis administrada).

La duración de acción es de 4 a 12 horas.

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

Ver, Posología y Modo de Administración.

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.

Asegurarse de que los medicamentos descartados permanezcan fuera del alcance de los niños.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 14 de noviembre de 2014.