

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DIRIGIDA A PROFESIONALES SANITARIOS SOBRE EL TRATAMIENTO CON CLOZAPINA

Lea esta guía junto con la ficha técnica del medicamento disponible en el Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA): <https://cima.aemps.es>.

**Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
Octubre-2025**

Disponible en la web de la AEMPS: www.aemps.gob.es

INFORMACIÓN GENERAL

Clozapina está autorizada en las siguientes indicaciones terapéuticas:

- 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.
- Trastornos psicóticos que ocurren durante el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que el tratamiento estándar ha fallado.

La administración de clozapina puede causar, entre otros, agranulocitosis, miocarditis y miocardiopatía. Los médicos prescriptores deben cumplir con la totalidad de las medidas de seguridad establecidas.

PRECAUCIONES ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO

Agranulocitosis

La clozapina puede causar agranulocitosis.

- Su uso debe limitarse a pacientes con esquizofrenia que no responden o son intolerantes a la medicación antipsicótica, o con psicosis en la enfermedad de Parkinson cuando otras estrategias de tratamiento han fallado, que inicialmente presenten valores normales de neutrófilos (recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$)) en la población general y $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) en pacientes con neutropenia étnica benigna (NEB) confirmada, y en quienes se puede realizar regularmente un seguimiento hematológico (especificado más adelante).
- La clozapina no debe prescribirse en pacientes con antecedentes de agranulocitosis inducida por clozapina o antecedentes de granulocitopenia/agranulocitosis tóxica o idiosincrásica (con la excepción de granulocitopenia/agranulocitosis por quimioterapia previa). Los médicos también deben asegurarse de que los medicamentos con potencial para causar agranulocitosis no se receten concomitantemente.
- Los pacientes con antecedentes de trastornos primarios de la médula ósea pueden ser tratados solo si el beneficio supera el riesgo. Deben ser revisados cuidadosamente por un hematólogo antes de comenzar a tomar clozapina.

- Los pacientes que tienen un RAN bajo debido a neutropenia étnica benigna deben recibir una consideración especial y pueden comenzar el tratamiento con clozapina sólo si el hematólogo da su consentimiento.

Controles hematológicos

- Antes de iniciar el tratamiento con clozapina debe obtenerse una fórmula leucocitaria, en los 10 días previos, para asegurar que solamente reciban el tratamiento los pacientes con un $RAN \geq 1500/mm^3$ ($1,5 \times 10^9/l$).
- Después del inicio del tratamiento con clozapina, se debe controlar el RAN semanalmente durante las primeras 18 semanas, y luego mensualmente durante las siguientes 34 semanas (hasta la finalización del primer año de tratamiento).
- Si no ha habido neutropenia durante el primer año, se debe controlar el RAN cada 12 semanas.
- Si no ha habido neutropenia durante los dos primeros años de tratamiento, el RAN debe medirse una vez al año.
- Si se ha producido neutropenia leve ($1000-1500/mm^3$) durante el tratamiento y posteriormente se ha estabilizado y/o resuelto, la monitorización del RAN debe realizarse mensualmente durante todo el tratamiento.
- La monitorización debe continuar durante todo el tratamiento tal y como se ha indicado anteriormente y durante 4 semanas tras la interrupción completa del tratamiento o hasta que se haya producido la recuperación hematológica.
- En caso de suspensión completa del tratamiento por razones hematológicas, los pacientes deberán ser controlados semanalmente durante 4 semanas desde la suspensión. En caso de que la suspensión completa del tratamiento sea por otras razones y el paciente haya sido tratado durante más de dos años sin antecedentes de neutropenia, no se deberán realizar controles semanales de estos pacientes durante 4 semanas.
- La interrupción inmediata de la clozapina es obligatoria si el RAN es inferior a $1000/mm^3$ ($1,0 \times 10^9/l$) en cualquier momento durante el tratamiento con clozapina.

Tabla 1: Medidas que deben adoptarse con clozapina en función de los valores del RAN.

Recuento de células sanguíneas (RAN/mm ³ (/l))		Medidas que deben adoptarse
Población general	Población con neutropenia étnica benigna	
≥ 1500 (≥ 1,5x10 ⁹)	≥ 1000 (≥ 1,0x10 ⁹)	Continúe con el tratamiento con clozapina
1000-1500 (≥ 1,0x10 ⁹ y < 1,5x10 ⁹)	500-999 (≥ 0,5x10 ⁹ y < 0,9x10 ⁹)	Continúe con el tratamiento con clozapina, tome muestras de sangre dos veces por semana hasta que los recuentos se estabilicen o aumenten y luego mensualmente tras la estabilización o resolución.
< 1000 (< 1,0x10 ⁹)	< 500 (< 0,5x10 ⁹)	Suspenda inmediatamente el tratamiento con clozapina, tome muestras de sangre diariamente hasta que se resuelva la anomalía hematológica, vigilar la presencia de una posible infección. No vuelva a exponer al paciente a clozapina.

- Los pacientes a los que se les haya interrumpido la clozapina por alteraciones en el RAN no deben volver a exponerse a la clozapina.
- Tras la interrupción de clozapina, se requiere una evaluación hematológica hasta que se haya producido la recuperación hematológica.
- En cada consulta, evalúe si se ha desarrollado algún tipo de infección, fiebre, dolor de garganta u otros síntomas similares a los de la gripe y recuerde al paciente la necesidad de contactar inmediatamente con el médico si aparecen. Si aparecen signos o síntomas de infección, deben realizarse inmediatamente recuentos sanguíneos diferenciales.
- Se puede considerar la monitorización adicional del RAN en pacientes de edad avanzada, o con tratamiento concomitante con ácido valproico, especialmente durante el período inicial.

Los prescriptores deben mantener un registro de todos los resultados sanguíneos de los pacientes y tomar las medidas necesarias para evitar que sean reexpuestos accidentalmente a clozapina en el futuro.

Recomendaciones para la monitorización del RAN al reanudar la clozapina tras la interrupción del tratamiento por motivos no hematológicos

- Los pacientes estables (≥2 años de tratamiento) sin antecedentes de neutropenia pueden reanudar su pauta previa, independientemente de la duración de la interrupción.

- A los pacientes que hayan recibido tratamiento con clozapina entre 18 semanas y 2 años o durante más de 2 años y que tengan antecedentes de neutropenia leve que no haya motivado la interrupción del tratamiento, o los pacientes en los que se haya interrumpido el tratamiento durante más de 3 días, pero menos de 4 semanas, se les debe realizar un RAN semanalmente durante 6 semanas más. 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. En caso de suspensión completa del tratamiento, se deberán realizar controles semanales de estos pacientes durante 4 semanas.

Miocarditis y miocardiopatía

La clozapina puede causar miocarditis y miocardiopatía.

- Clozapina se asocia con un mayor riesgo de miocarditis, especialmente durante los primeros dos meses de tratamiento, aunque no se limita exclusivamente a ese periodo. Algunos casos de miocarditis han sido fatales. También se han notificado casos fatales de miocardiopatía en raras ocasiones.
- Se debe sospechar miocarditis o miocardiopatía en pacientes que experimentan taquicardia persistente en reposo, especialmente en los primeros dos meses de tratamiento, y/o palpitaciones, arritmias, dolor torácico y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (p. ej., fatiga inexplicable, disnea, taquipnea), o síntomas que imitan el infarto de miocardio. Otros síntomas que pueden estar presentes además de los anteriores incluyen síntomas similares a los de la gripe. Si se sospecha miocarditis o miocardiopatía, el tratamiento con clozapina debe suspenderse de inmediato y el paciente debe derivarse inmediatamente a un cardiólogo.
- En caso de cambios en el ECG que sean similares a los observados con otros antipsicóticos, incluida la depresión del segmento S-T y el aplanamiento o inversión de las ondas T, se debe considerar la posibilidad de miocarditis.
- En pacientes diagnosticados de miocardiopatía durante el tratamiento con clozapina, se debe continuar con la monitorización para detectar la posible aparición de insuficiencia de la válvula mitral, ya que se han notificado casos de incompetencia de la válvula mitral, que presentaron regurgitación de la válvula mitral leve o moderada en la ecocardiografía bidimensional (2DEcho).
- Los pacientes con miocarditis o miocardiopatía inducida por clozapina no deben volver a exponerse a clozapina.
- Clozapina no debe prescribirse a pacientes con trastornos cardíacos graves.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>.

Adicionalmente, puede notificar las sospechas de reacciones adversas al laboratorio titular de la autorización de comercialización (TAC) del fármaco en cuestión.