

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clozapina Farmalider 50 mg/ml suspensión oral

---

**Clozapina puede producir agranulocitosis. Su uso debe limitarse a pacientes:**

- con esquizofrenia que no respondan o no toleren el tratamiento con antipsicóticos, o con psicosis en enfermedad de Parkinson cuando hayan fallado otros tratamientos (ver 4.1)
- que inicialmente presenten valores normales de leucocitos (recuento leucocitario  $\geq 3.500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{L}$ ), y recuento absoluto de neutrófilos,  $\geq 2.000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{L}$ )), y
- a los que se les pueda realizar regularmente recuentos leucocitarios y recuentos absolutos de neutrófilos como se indica a continuación: semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento y al menos una vez cada 4 semanas durante el tiempo que continúe el tratamiento. Los controles han de continuar durante todo el tratamiento y durante 4 semanas tras la interrupción completa del mismo.

Los médicos prescriptores deben cumplir con todas las medidas de seguridad establecidas. En cada visita debe recordarse al paciente en tratamiento con Clozapina Farmalider que contacte con su médico de inmediato si empieza a desarrollar cualquier tipo de infección. Debe prestarse especial atención a síntomas de tipo gripal tales como fiebre o dolor de garganta y a cualquier evidencia de infección que pueda ser indicativa de neutropenia.

Clozapina Farmalider debe dispensarse bajo estricto control médico de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

#### Miocarditis

El uso de Clozapina está asociado con un aumento del riesgo de miocarditis, que en casos raros ha tenido un desenlace fatal. El aumento del riesgo de miocarditis es mayor durante los 2 primeros meses de tratamiento. Raramente también se han comunicado casos fatales de cardiomiopatía.

Debe sospecharse la aparición de miocarditis o cardiomiopatía en pacientes que experimentan taquicardia persistente en reposo, especialmente en los primeros dos meses de tratamiento y/o palpitations, 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.

Si se sospecha la aparición de miocarditis o cardiomiopatía, el tratamiento con Clozapina Farmalider debe interrumpirse rápidamente y remitir al paciente inmediatamente al cardiólogo.

Los pacientes que presenten miocarditis o cardiomiopatía inducidas por Clozapina no deben ser reexpuestos al fármaco.

---

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

.

#### Composición cualitativa y cuantitativa

1 ml de suspensión oral contiene 50 mg de clozapina

### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada mililitro de Clozapina Farmalider contiene 150 mg de sorbitol (E-420), 2 mg de parahidroxibenzoato de propilo, sal de sodio (E-217) y 2 mg de parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio (E-219).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Suspensión oral.

Clozapina Farmalider es una suspensión oral de color amarilla, libre de sustancias extrañas.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Clozapina Farmalider está indicado en pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento y en pacientes esquizofrénicos que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo los antipsicóticos atípicos.

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.

Clozapina Farmalider 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.

### **4.2 Posología y forma de administración**

La dosis debe ajustarse individualmente. Para cada paciente debe utilizarse la dosis mínima eficaz.

El inicio del tratamiento con Clozapina Farmalider se restringirá a aquellos pacientes con recuento leucocitario  $\geq 3.500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{L}$ ) y un recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 2.000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{L}$ ) dentro de los límites normales estandarizados.

Deberá ajustarse la dosis en pacientes que reciban simultáneamente fármacos que presentan interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas con Clozapina Farmalider, tales como benzodiazepinas o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)

Se recomiendan las dosis siguientes:

### **Pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento**

#### **Inicio del tratamiento**

12,5 mg (0,25 ml de suspensión) una o dos veces el primer día, seguido de 25 a 50 mg (0,5 ml ó 1 ml de suspensión) el segundo día. Si se tolera bien, la dosis diaria puede entonces aumentarse lentamente en incrementos de 25 mg (0,5 ml de suspensión) a 50 mg (1 ml de suspensión) con el fin de alcanzar una dosis de hasta 300 mg/día (6 ml de suspensión/día) en 2 ó 3 semanas. A continuación, si es necesario, la dosis diaria puede aumentarse en incrementos de 50 mg (1 ml de suspensión) a 100 mg (2 ml de suspensión) cada media semana o preferiblemente a intervalos semanales.

#### **Uso en pacientes de edad avanzada**

Se recomienda iniciar el tratamiento a una dosis particularmente baja, 12,5 mg (0,25 ml de suspensión) administrados en una sola toma el primer día, y restringir los posteriores incrementos de dosis a 25 mg/día (0,5 ml de suspensión/día).

### **Uso en niños**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Clozapina en niños menores de 16 años. No debe utilizarse en este grupo de edad hasta que se disponga de más datos.

### **Rango de dosis terapéutico**

En la mayoría de los pacientes, puede esperarse eficacia antipsicótica con una dosis de 200 a 450 mg/día (4 ml a 9 ml de suspensión) administrados en tomas divididas. La dosis total diaria puede ser fraccionada de forma no uniforme, administrándose la dosis mayor al acostarse. Para la dosis de mantenimiento, ver más adelante.

### **Dosis máxima**

Para obtener el beneficio terapéutico óptimo, algunos pacientes pueden necesitar dosis superiores; en estos casos son permisibles aumentos prudentes (es decir, sin exceder los 100 mg) hasta una dosis máxima de 900 mg/día (18 ml de suspensión). Debe tenerse en cuenta que, a dosis superiores a 450 mg/día (9 ml de suspensión), aumenta la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas (en particular convulsiones).

### **Dosis de mantenimiento**

Después de alcanzar el beneficio terapéutico máximo, muchos pacientes pueden mantenerse de modo efectivo con dosis inferiores. Por tanto, se recomienda un ajuste descendente cauteloso. El tratamiento deberá mantenerse como mínimo 6 meses. Si la dosis diaria no excede de 200 mg (4 ml de suspensión), puede ser factible una única administración por la noche.

### **Finalización del tratamiento**

En caso de haber decidido finalizar el tratamiento con Clozapina Farmalider, 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 (ver sección 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

### **Reinicio del tratamiento**

En pacientes en los que el intervalo desde la última dosis de Clozapina Farmalider exceda de 2 días, debe reiniciarse el tratamiento con 12,5 mg (0,25 ml de suspensión) 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 (ver sección 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo) pero que después fueron dosificados con éxito hasta una dosis terapéutica, el reajuste de dosis debe realizarse con extrema precaución.

### **Cambio de un tratamiento antipsicótico previo a Clozapina Farmalider**

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

### **Trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar**

La dosis inicial no debe superar los 12,5 mg/día (0,25 ml de suspensión/día), tomados por la noche. Posteriormente, la dosis se aumentará en incrementos de 12,5 mg (0,25 ml de suspensión), con un máximo de dos incrementos a la semana hasta un máximo de 50 mg (1 ml de suspensión), dosis que no debe 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 (0,5 ml de suspensión) y 37,5 mg/día (0,75 ml de suspensión/día). En caso de que el tratamiento durante al menos una semana con una dosis de 50 mg (1 ml de suspensión) no proporcionara una respuesta terapéutica satisfactoria, la dosis puede aumentarse con cuidado mediante incrementos de 12,5 mg/semana.

La dosis de 50 mg/día sólo deberá sobrepasarse en casos excepcionales y nunca debe excederse la dosis máxima de 100 mg/día.

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.

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 Farmalider con incrementos de 12,5 mg/semana hasta un máximo de 100 mg/día tomados en una o dos dosis (ver arriba).

Finalización del tratamiento: se recomienda una reducción gradual de la dosis, en fracciones de 12,5 mg (0,25 ml de suspensión) durante un periodo de al menos una semana (preferiblemente dos semanas).

El tratamiento ha de interrumpirse inmediatamente en caso de neutropenia o agranulocitosis, tal como se indica en la sección 4.4 (Advertencias y precauciones especiales de empleo). En este caso, es esencial un cuidadoso control psiquiátrico del paciente, ya que los síntomas pueden reaparecer rápidamente.

#### Forma de administración

La suspensión puede diluirse en un vaso de agua y puede administrarse con o sin alimentos.

La presentación consiste en un frasco de 125 ml con dos jeringas orales graduadas de 1 ml (para el inicio del tratamiento) y 10 ml (para la fase de mantenimiento) con adaptador para ambas jeringas e instrucciones de uso en el prospecto.

La jeringa de 10 ml se incluye en un sobre, con la leyenda “jeringa para la fase de mantenimiento”.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1)
- 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.
- 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.
- Ileo paralítico.
- El tratamiento con Clozapina Farmalider no deberá iniciarse concomitantemente con fármacos de los que se conoce que tienen potencial importante para causar agranulocitosis; debe evitarse el uso concomitante con antipsicóticos depot.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Clozapina puede causar agranulocitosis. La incidencia de agranulocitosis y la tasa de mortalidad en aquellos pacientes que hayan desarrollado agranulocitosis han disminuido de forma clara desde la instauración de los recuentos leucocitarios y de los recuentos absolutos de neutrófilos. Las siguientes medidas de precaución son, por tanto, obligatorias y deberán realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Debido a los riesgos asociados con Clozapina, su uso está limitado a pacientes en los que el tratamiento esté indicado como se especifica en la sección 4.1 (Indicaciones terapéuticas) y:

- que hayan tenido inicialmente un recuento de leucocitos normal (recuento leucocitario  $\geq 3.500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{L}$ ) y un recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 2.000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{L}$ )) y,
- a los que se les pueda realizar regularmente recuentos leucocitarios y recuentos absolutos de neutrófilos semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento y como mínimo a intervalos de 4 semanas posteriormente. Los controles han de continuar durante todo el tratamiento con Clozapina y durante 4 semanas tras la interrupción completa del mismo.

Antes de iniciar el tratamiento con Clozapina, debe realizarse un análisis de sangre (ver "agranulocitosis"), una historia clínica completa y un examen médico. Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca o en los que se detecten hallazgos cardíacos anormales durante el examen médico, deben ser remitidos a un especialista para que se le realicen otras exploraciones, entre ellas un ECG, y sólo se tratará al paciente si los beneficios esperados superan claramente los riesgos (ver sección 4.3 Contraindicaciones). El médico que instaure el tratamiento deberá valorar la realización de un ECG antes del tratamiento.

---

Los médicos prescriptores deben cumplir con la totalidad de las medidas de seguridad establecidas.

Antes de iniciar el tratamiento, el médico ha de asegurarse de que el paciente no ha experimentado previamente una reacción hematológica adversa a Clozapina que necesitara la interrupción del tratamiento. Las prescripciones no deben realizarse para periodos superiores al intervalo entre dos análisis de sangre.

La interrupción inmediata del tratamiento con Clozapina Farmalider es obligada si el recuento leucocitario es menor de  $3.000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{L}$ ) o el recuento absoluto de neutrófilos es menor de  $1.500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{L}$ ) en cualquier momento durante el tratamiento con Clozapina Farmalider. Los pacientes a los que se les haya interrumpido el tratamiento con Clozapina Farmalider como resultado de alteraciones en el recuento leucocitario o en el recuento absoluto de neutrófilos, no deberán ser re-expuestos a Clozapina Farmalider.

En cada consulta médica debe recordarse al paciente en tratamiento con Clozapina Farmalider que contacte con su médico de inmediato si empieza a desarrollar cualquier tipo de infección. 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 de sangre inmediatamente.

Los prescriptores deberán mantener un registro de los resultados de estos análisis de los pacientes y tomar las medidas necesarias para evitar que en el futuro sean re-expuestos de forma inadvertida.

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 Farmalider.

Se debe prestar especial atención a los pacientes que presentan recuentos leucocitarios bajos debido a neutropenia étnica benigna. El tratamiento con Clozapina Farmalider puede iniciarse sólo si la decisión es refrendada por el hematólogo.

---

### **Control del recuento leucocitario y del recuento absoluto de neutrófilos**

Antes de iniciar el tratamiento con Clozapina Farmalider, debe realizarse un recuento leucocitario y fórmula hemática diferencial en los 10 días previos, para asegurar que solamente reciban el fármaco los pacientes con recuento leucocitario normal y recuento absoluto de neutrófilos normal (recuento leucocitario  $\geq 3.500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{L}$ ) y recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 2.000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{L}$ )). Después del inicio del tratamiento con Clozapina Farmalider, deben monitorizarse semanalmente el recuento leucocitario y el recuento absoluto de neutrófilos, durante las primeras 18 semanas, y a continuación, al menos a intervalos de 4 semanas.

El control debe continuar durante todo el tratamiento y durante 4 semanas tras la interrupción completa de Clozapina Farmalider o hasta que se haya producido la recuperación hematológica (ver más adelante Recuento leucocitario o recuento absoluto de neutrófilos bajo). En cada consulta debe recordarse al paciente que contacte inmediatamente con el médico que le trata si empieza a desarrollar cualquier tipo de infección, fiebre, dolor de garganta u otros síntomas similares a los de la gripe.

Deberá realizarse inmediatamente un recuento leucocitario y una fórmula hemática diferencial si se producen signos o síntomas de infección.

### Recuento leucocitario o recuento absoluto de neutrófilos bajos

Si durante el tratamiento con Clozapina Farmalider el recuento leucocitario disminuye a valores entre  $3.500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{L}$ ) y  $3.000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{L}$ ) o el recuento absoluto de neutrófilos disminuye entre  $2.000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{L}$ ) y  $1.500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{L}$ ), se realizarán controles hematológicos al menos dos veces a la semana hasta que el recuento leucocitario y el recuento absoluto de neutrófilos se normalicen al menos dentro del rango de  $3.000\text{-}3.500/\text{mm}^3$  ( $3,0\text{-}3,5 \times 10^9/\text{L}$ ) y  $1.500\text{-}2.000/\text{mm}^3$  ( $1,5\text{-}2,0 \times 10^9/\text{L}$ ), respectivamente, o más altos.

Es obligada la interrupción inmediata del tratamiento con Clozapina Farmalider si el recuento leucocitario es inferior a  $3.000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{L}$ ) o el recuento absoluto de neutrófilos es menor de  $1.500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{L}$ ) durante el tratamiento. Se deberán realizar entonces diariamente recuentos leucocitarios y fórmulas hemáticas diferenciales, y los pacientes deberán ser estrechamente controlados en lo que se refiere a síntomas gripales u otros síntomas que pudieran ser indicativos de infección. Se recomienda la confirmación de estos valores realizando dos recuentos hemáticos en dos días consecutivos. Sin embargo, se interrumpirá el tratamiento con Clozapina Farmalider tras el primer recuento hemático.

Tras la interrupción del tratamiento con Clozapina Farmalider, se requiere un control hematológico hasta que se produzca la normalización de los valores hemáticos.

**Tabla 1**

Recuento hematológico		Acción requerida
Recuento leucocitario/ $\text{mm}^3$ (L)	Recuento absoluto de neutrófilos/ $\text{mm}^3$ (L)	
$\geq 3.500$ ( $\geq 3,5 \times 10^9$ )	$\geq 2.000$ ( $\geq 2,0 \times 10^9$ )	Continuar el tratamiento con Clozapina.
3.000-3.500 ( $3,0 \times 10^9$ - $3,5 \times 10^9$ )	1.500-2.000 ( $1,5 \times 10^9$ - $2,0 \times 10^9$ )	Continuar el tratamiento con Clozapina, toma de análisis bisemanal hasta que el recuento se estabilice o aumente.
$< 3.000$ ( $< 3,0 \times 10^9$ )	$< 1.500$ ( $< 1,5 \times 10^9$ )	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 Farmalider y se produce un descenso posterior del recuento leucocitario por debajo de  $2.000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{L}$ ) o el recuento absoluto de neutrófilos desciende por debajo de  $1.000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{L}$ ), el manejo de esta incidencia debe ser supervisado por un hematólogo experimentado.**

### Interrupción del tratamiento por razones hematológicas

Los pacientes a los que se les haya interrumpido el tratamiento con Clozapina Farmalider como resultado de alteraciones en el recuento leucocitario o en el recuento absoluto de neutrófilos (ver anterior) no deben ser reexpuestos a Clozapina Farmalider.



Los prescriptores deberán mantener un registro de los resultados y tomar las medidas necesarias para evitar que estos pacientes sean re-expuestos en el futuro de forma inadvertida.

### **Interrupción del tratamiento por otras razones**

A los pacientes que hayan sido tratados con Clozapina Farmalider 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 anomalías hematológicas, deben reanudarse los controles a intervalos no superiores a 4 semanas. Si el tratamiento con Clozapina Farmalider 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 (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

### **Otras precauciones**

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

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

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. Es más probable que estos sucesos ocurran con el uso concomitante de benzodiazepinas u otros fármacos antipsicóticos (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), y durante el ajuste inicial asociado a una escalada rápida de la dosis; en ocasiones muy raras, puede ocurrir incluso tras la primera dosis. Por tanto, los pacientes que inician el tratamiento con Clozapina Farmalider 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 sugieren que el uso de Clozapina está asociado con un aumento del riesgo de **miocarditis**, especialmente (pero no sólo) durante los dos primeros meses de tratamiento.

Algunos casos de miocarditis han tenido desenlace mortal. También se han comunicado casos de **pericarditis**, **efusión pericárdica** 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 Farmalider 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.

Los pacientes con antecedentes de epilepsia deben ser estrechamente observados durante el tratamiento con Clozapina Farmalider, dado que se han encontrado casos de convulsiones relacionadas con la dosis. En tales casos, deberá reducirse la dosis (ver sección 4.2 Posología y forma de administración) y, si es necesario, deberá iniciarse un tratamiento anticonvulsivante.

Los pacientes con trastornos hepáticos estables pre-existentes pueden ser tratados con Clozapina Farmalider, pero requieren controles regulares de la función hepática. Si durante el tratamiento con Clozapina Farmalider aparecen síntomas de una posible **disfunción hepática**, tales como náuseas, vómitos,

y/o anorexia, deberá realizarse pruebas de función hepática. Si el aumento de los valores es clínicamente relevante (más de 3 veces el UNL) o si se aparecen síntomas de ictericia, se interrumpirá el tratamiento con Clozapina Farmalider. Podrá reanudarse el tratamiento (ver "Reinicio del tratamiento" en la sección 4.2) sólo si los resultados de las pruebas de función hepática son normales. En tales casos, la función hepática deberá controlarse estrechamente tras la reintroducción de Clozapina.

Clozapina posee actividad anticolinérgica, que puede producir diversos efectos indeseables. Se recomienda una supervisión cuidadosa si el paciente presenta **hipertrofia de próstata o glaucoma de ángulo estrecho**. Debido probablemente a sus propiedades anticolinérgicas, se ha asociado a Clozapina con diversos grados de **alteraciones de la peristalsis intestinal**, desde **estreñimiento a obstrucción intestinal, compactación fecal e íleo paralítico** (ver sección 4.8 Reacciones adversas). 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 de vital importancia diagnosticar y tratar adecuadamente el estreñimiento.

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)**.

Durante el tratamiento con Clozapina se ha comunicado, en raras ocasiones una alteración de la tolerancia a la glucosa y/o desarrollo o exacerbación de una diabetes mellitus. No se ha determinado todavía el mecanismo para esta posible asociación. Muy raramente se han descrito casos de hiperglucemia grave 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. Se deberá valorar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que haya fallado el manejo médico activo de la hiperglucemia.

Se han descrito casos de tromboembolismo venoso (VTE) tras el tratamiento con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo para VTE adquiridos, deberían identificarse todos los posibles factores de riesgo para VTE antes y durante el tratamiento con Clozapina, y tomar medidas preventivas.

Dado que Clozapina puede estar asociado con **tromboembolismo**, debería evitarse la inmovilización del paciente.

Tras el cese brusco del tratamiento con Clozapina, se han descrito reacciones agudas. 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 de los síntomas relacionados con el efecto rebote de tipo colinérgico como sudoración excesiva, cefaleas, náuseas, vómitos y diarrea.

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos randomizados controlados frente a placebo en población demente, se ha encontrado un incremento de aproximadamente tres veces del riesgo de episodios adversos cerebrovasculares. El mecanismo de este incremento de riesgo es desconocido. No se puede excluir un incremento de riesgo para otros antipsicóticos en otras poblaciones de pacientes. Clozapina debería ser utilizada con precaución en pacientes con factores de riesgo de infarto. El uso de Clozapina no ha sido estudiado en pacientes con demencia y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes.



Como con otros antipsicóticos, debe aconsejarse precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación en el intervalo QT.

Como con otros antipsicóticos, deben tomarse precauciones cuando se prescribe Clozapina con medicamentos que incrementan el intervalo QTc.

#### **Uso en pacientes de edad avanzada**

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

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

Los pacientes de edad avanzada pueden ser también particularmente susceptibles a los efectos anticolinérgicos de Clozapina, tales como retención urinaria y estreñimiento.

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de propilo, sal de sodio (E-217) y parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio (E-219).

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### **Contraindicaciones de uso concomitante**

No deben utilizarse concomitantemente con Clozapina Farmalider fármacos con potencial importante para deprimir la función de la médula ósea (ver 4.3 Contraindicaciones).

No deberían utilizarse concomitantemente con Clozapina Farmalider los fármacos antipsicóticos depot de larga duración (con potencial mielosupresor), ya que pueden no ser eliminados rápidamente del organismo en situaciones en las que pudiera ser necesario, p.ej., neutropenia (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

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

#### **Precauciones que incluyen ajuste de dosis**

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 Farmalider en pacientes que estén tomando una benzodiazepina o cualquier otro fármaco 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 puede prevenirse mediante un ajuste de la dosis.

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

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

La administración concomitante de fármacos conocidos como inhibidores de la actividad de algunos de los 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 CYP 1A2 como cafeína (ver más adelante) y los inhibidores selectivos

de la recaptación de serotonina fluvoxamina y paroxetina (este último más controvertido). Algunos de los otros inhibidores de la recaptación de serotonina como fluoxetina y sertralina son inhibidores del CYP 2D6 y, consecuentemente, es menos probable una interacción farmacocinética relevante con Clozapina. De forma similar, las interacciones farmacocinéticas con inhibidores del CYP 3A4 como los antimicóticos azólicos, cimetidina, eritromicina, e inhibidores de la proteasa son poco probables, aunque se han comunicado algunos casos. 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.

La administración concomitante de fármacos conocidos como inductores de los enzimas del citocromo P450 puede disminuir los niveles plasmáticos de Clozapina, lo que puede llevar a una disminución de su eficacia. Fármacos conocidos como inductores de la actividad de los enzimas 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 la disminución de los niveles de Clozapina. Cuando se utilice en combinación con éstos fármacos, ha de tenerse en cuenta, por tanto, la capacidad que tienen para reducir la eficacia de la Clozapina.

### Otros

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 otros fármacos inhibidores o inductores de los 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 P450 2D6.

Como con otros antipsicóticos, deben tomarse precauciones cuando se prescribe Clozapina Farmalider con medicamentos que incrementan el intervalo QTc o causan desequilibrio electrolítico.

Una descripción de las interacciones farmacológicas con Clozapina Farmalider que se consideran más importantes se indican en la Tabla 2. No es una lista exhaustiva.

**Tabla 2: Referencia a las interacciones farmacológicas más relevantes**

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 Farmalider <b>no debe utilizarse</b> concomitantemente con otros fármacos de los que se conoce que poseen potencial para suprimir la función de la médula ósea (ver Sección 4.3 Contraindicaciones)

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 fármacos juntos. Las notificaciones sugieren que la depresión circulatoria y el colapso son más probable que aparezcan al inicio del tratamiento con esta combinación o cuando Clozapina Farmalider se añade a un tratamiento ya establecido con benzodiazepinas
Anticolinérgicos	Clozapina potencia la acción de estos fármacos 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 pueden potenciar el efecto hipotensor de estos fármacos debido a que antagoniza sus efectos simpaticomiméticos	Se recomienda precaución si se utiliza Clozapina Farmalider 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 éstos fármacos	Se recomienda precaución cuando se utilice Clozapina Farmalider 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 estos fármacos debido a su desplazamiento de las proteínas plasmáticas	Los pacientes deben ser controlados por si se producen efectos adversos asociados con estos fármacos y si es necesario, ajustar la dosis de los mismos.
Fenitoína	La adición de fenitoína al tratamiento con Clozapina Farmalider 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 Farmalider	Debe considerarse el potencial reductor de la eficacia de Clozapina

Sustancias inhibidoras de CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, cafeína, ciprofloxacino)	El uso concomitante puede incrementar los niveles de Clozapina Farmalider	Potencial incremento de reacciones adversas. Se requiere tomar cuidado también al cese de la medicación inhibidora de CYP1A2 concomitante, porque produciría una caída en los niveles de Clozapina Farmalider
---	---	---

#### 4.6 Fertilidad, 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 (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Se recomienda precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

##### 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.

Los recién nacidos que han estado expuestos a medicamentos antipsicóticos (como Clozapina) durante el tercer trimestre de embarazo pueden presentar reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad y duración después del parto, por lo que se aconseja un cuidadoso control

Se han notificado casos de agitación, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos alimenticios.

##### **Mujeres en edad fértil**

Puede producirse el retorno a la menstruación normal como resultado del cambio de otro antipsicótico a Clozapina. Deben tomarse medidas anticonceptivas adecuadas en mujeres en edad fértil.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

#### 4.8 Reacciones adversas

En gran parte, el perfil de reacciones adversas de Clozapina es predecible a partir de sus propiedades farmacológicas. Una excepción importante es su propensión a causar agranulocitosis (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Debido a este riesgo, su uso se restringe a esquizofrenia resistente al tratamiento y a psicosis que ocurran durante la enfermedad de Parkinson en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar. Mientras que el control sanguíneo es una parte esencial del cuidado de los pacientes que reciben Clozapina, el médico debe conocer otras reacciones raras

pero graves. Una observación cuidadosa del paciente y una adecuada anamnesis hace que estas reacciones adversas puedan ser diagnosticadas precozmente, previniendo así su morbilidad y mortalidad.

### Sangre y sistema linfático

El desarrollo de granulocitopenia y agranulocitosis es un riesgo inherente al tratamiento con Clozapina. Aunque resulta generalmente reversible al retirar el fármaco, la agranulocitosis puede provocar una sepsis y conducir a la muerte. Debido a que es necesaria la inmediata retirada del fármaco para prevenir el desarrollo de agranulocitosis que ponga en peligro la vida, es obligada la monitorización del recuento leucocitario (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). La tabla 3 resume la incidencia estimada de agranulocitosis en cada periodo de tratamiento con Clozapina.

**Tabla 3: Incidencia estimada de agranulocitosis<sup>1</sup>**

Periodo de tratamiento	Incidencia de agranulocitosis per 100.000 personas semana <sup>2</sup> de observación
semana 0-18	32,0
semana 19-52	2,3
semana 53 y en adelante	1,8

<sup>1</sup>De la experiencia del registro "UK Clozaril Patient Monitoring Service" (Programa de Seguimiento del Reino Unido) entre 1989 – 2001

<sup>2</sup>Persona-tiempo es la suma de las unidades de tiempo individuales que los pacientes en el registro han estado expuestos a Clozapina antes de experimentar agranulocitosis. Por ejemplo, 100.000 personas-semana pudo observarse en 1.000 pacientes que estuvieron en el registro durante 100 semanas ( $100 \times 1000 = 100.000$ ), o en 200 pacientes que estuvieron en el registro durante 500 semanas ( $200 \times 500 = 100.000$ ) antes de experimentar agranulocitosis.

La incidencia acumulada de agranulocitosis en la experiencia desde el inicio del registro del *UK Clozaril Patient Monitoring Service* (0 – 11,6 años entre 1989 y 2001) es de 0,78%. La mayoría de los casos (aproximadamente el 70%) ocurrieron durante las primeras 18 semanas de tratamiento.

### Trastornos metabólicos y nutricionales

Raramente se ha comunicado 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 grave, provocando algunas veces cetoacidosis/coma hiperosmolar, en pacientes tratados con Clozapina sin antecedentes previos de hiperglucemia. Los niveles de glucosa se normalizaron en la mayoría de los pacientes tras la interrupción del tratamiento con Clozapina y en algunos casos reapareció la hiperglucemia al reiniciar el tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo de diabetes mellitus no insulina dependientes, se han documentado también casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

### Trastornos del Sistema Nervioso Central

Los efectos adversos más frecuentes observados incluyen 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. Es más probable que estos síntomas aparezcan con el incremento rápido de la dosis y en pacientes con epilepsia pre-existente. En caso de que aparezcan, debe reducirse la dosis y, si es necesario, iniciar un tratamiento anticonvulsivante. Debe evitarse el uso de carbamazepina debido a su potencial para deprimir la función de la médula ósea y tener en cuenta la posibilidad de interacción farmacocinética con otros fármacos anticonvulsivantes. En casos raros, pacientes tratados con Clozapina pueden sufrir delirio.

Muy raramente, se han descrito casos de discinesia tardía en pacientes tratados con Clozapina que habían sido tratados con otros fármacos antipsicóticos. Los pacientes en los que la discinesia tardía se desarrolló con otros antipsicóticos, mejoraron con Clozapina.

### **Trastornos cardíacos**

Puede presentarse taquicardia e hipotensión ortostática con o sin síncope, especialmente en las primeras semanas de tratamiento. La prevalencia y la gravedad de la hipotensión están influidas por la tasa y la magnitud del ajuste de la dosis. Se han comunicado casos de colapso circulatorio como resultado de la hipotensión profunda, en particular relacionado con un ajuste agresivo del fármaco, con posibles complicaciones graves de paro cardíaco o respiratorio.

Una minoría de los pacientes tratados con Clozapina experimentó cambios en el ECG similares a los observados con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo depresión del segmento S-T y aplanamiento o inversión de las ondas T, que se normalizaron tras la interrupción del tratamiento. La significación clínica de estos cambios no está clara. Sin embargo, debe tenerse presente que estas anomalías se han observado en pacientes con miocarditis.

Se han observado casos aislados de arritmias cardíacas, pericarditis/efusión pericárdica y miocarditis, algunos de ellos con desenlace mortal. La mayoría de los casos de miocarditis ocurrieron durante los dos primeros meses de iniciación del tratamiento con Clozapina. Los casos de cardiomiopatía aparecieron generalmente en fases más tardías de tratamiento.

En algunos casos de miocarditis (aproximadamente 14%) y de pericarditis/efusión pericárdica se comunicó también eosinofilia; sin embargo, se desconoce si la eosinofilia puede predecir de forma fiable la aparición de carditis.

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.

Muertes súbitas y no explicables ocurren entre pacientes psiquiátricos que reciben medicación convencional antipsicótica y también en pacientes psiquiátricos no tratados. Tales muertes se han comunicado muy raramente en pacientes en tratamiento con Clozapina.

### **Trastornos vasculares**

Raramente se han descrito casos raros de tromboembolismo.

Se han descrito con antipsicóticos casos de tromboembolismo venoso, incluyendo casos de embolismo pulmonar y casos de trombosis de venas profundas. Su frecuencia es desconocida.

### **Sistema respiratorio**

Muy raramente, se ha producido depresión o paro respiratorio con o sin colapso circulatorio (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

### **Sistema gastrointestinal**

Muy frecuentemente se ha observado estreñimiento e hipersalivación, y frecuentemente náuseas y vómitos. Muy raramente puede producirse íleo paralítico (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). En raras ocasiones, se ha asociado el tratamiento con Clozapina con disfagia. Puede producirse aspiración de alimentos ingeridos en pacientes que presenten disfagia o como consecuencia de una sobredosis aguda.

### **Trastornos hepatobiliares**

Pueden producirse elevaciones transitorias y asintomáticas de los enzimas hepáticos, y raramente hepatitis e ictericia colestásica. Se ha comunicado muy raramente necrosis hepática fulminante. Si se desarrolla ictericia, debe interrumpirse el tratamiento con Clozapina Farmalider (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). En casos raros, se ha comunicado pancreatitis aguda.

### **Trastornos renales**



Se han comunicado casos aislados de nefritis intersticial aguda asociada al tratamiento con Clozapina.

### Trastornos reproductores y de las mamas

Se han recibido casos muy raros de priapismo.

### Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Frecuencia desconocida: Síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)

### Trastornos generales

Se han comunicado casos de síndrome neuroléptico maligno (SNM) en pacientes en tratamiento con Clozapina sola o en combinación con litio u otros fármacos activos sobre el SNC.

Se han descrito reacciones agudas por retirada (ver 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

La Tabla 4 resume las reacciones adversas recogidas a través de notificaciones espontáneas y durante los ensayos clínicos.

**Tabla 4: Estimación de frecuencia de reacciones adversas aparecidas con el tratamiento, procedentes de notificaciones espontáneas y de ensayos clínicos**

Las reacciones adversas están clasificadas bajo títulos de frecuencia, utilizando la siguiente convención: 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 ( $< 1/10.000$ ), incluyendo casos aislados.

<b>Investigaciones</b> Raros	Aumento de las CPK
<b>Trastornos cardíacos</b> Muy frecuentes: Frecuentes: Raros: Muy raros:	Taquicardia Cambios en el ECG Colapso circulatorio, arritmias, miocarditis, pericarditis/efusión pericárdica Cardiomiopatía, paro cardíaco
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b> Frecuentes: Poco frecuentes: Raros: Muy raros:	Leucopenia/disminución del recuento leucocitario/neutropenia, eosinofilia, leucocitosis Agranulocitosis Anemia Trombocitopenia, trombocitemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Muy frecuentes: Frecuentes: Raros: Muy raros:	Somnolencia/sedación, mareo Visión borrosa, cefalea, temblor, rigidez, acatisia, síntomas extrapiramidales, crisis epilépticas/convulsiones/espasmos mioclónicos Confusión, delirio Discinesia tardía.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> Raros Muy raros:	Aspiración de alimentos ingeridos Depresión respiratoria/colapso respiratorio
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Muy frecuentes: Frecuentes: Raros: Muy raros:	Estreñimiento, hipersalivación Náuseas, vómitos, anorexia, sequedad de boca Disfagia Crecimiento de la glándula parotídea, obstrucción

	intestinal/íleo paralítico/compactación fecal
<b>Trastornos renales y urinarios</b> Frecuentes: Muy raros:	Incontinencia urinaria, retención urinaria Nefritis intersticial
<b>Trastornos cutáneos y de los tejidos subcutáneos</b> Muy raros:	Reacciones cutáneas
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b> Frecuentes: Raros: Muy raros:	Aumento de peso Alteración de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus Cetoacidosis, coma hiperosmolar, hiperglucemia grave, hipertrigliciridemia, hipercolesterolemia
<b>Trastornos vasculares</b> Frecuentes: Raros: No conocidos:	Hipertensión, hipotensión postural, síncope Tromboembolismo Tromboembolismo venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis de venas profundas)
<b>Trastornos generales</b> Frecuentes Poco frecuentes Muy raros	Fatiga, fiebre, hipertermia benigna, trastornos de la sudoración/regulación de la temperatura Síndrome Neuroléptico Maligno Muerte súbita inexplicable
<b>Trastornos hepatobiliares</b> Frecuentes Raros Muy raros	Aumento de los enzimas hepáticos Hepatitis, ictericia colestásica, pancreatitis Necrosis hepática fulminante
<b>Trastornos del sistema reproductor</b> Muy raros	Priapismo
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Raros	Inquietud, agitación

Se han descrito episodios muy raros de prolongación de QT que pueden estar asociados con Torsades de Pointes, aunque no hay una relación causal concluyente con el uso de este medicamento.

#### 4.9 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. 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.

#### 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**

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. Deberá evitarse el uso de epinefrina 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.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos. Diazepinas, oxazepinas y triazepinas. Código ATC: N05AH02

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- $\alpha$ -adrenérgico, anticolinérgico, antihistamínico y de disminución del nivel de vigilia (“arousal”). También ha demostrado poseer propiedades antiserotonérgicas.

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 Farmalider debe limitarse a pacientes resistentes al tratamiento o pacientes con psicosis en el curso de la enfermedad de Parkinson cuando hayan fallado otras terapias (ver sección 4.1 Indicaciones terapéuticas) y a los cuales se les pueda realizar exámenes hematológicos regulares (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.8 Reacciones adversas).

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La absorción de Clozapina administrado por vía oral es del 90-95%; los alimentos no influyen ni 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%. 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 de 0,4 a 4,2 horas), y el volumen de distribución es de 1,6 l/kg.

Clozapina se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 95%. Su eliminación es bifásica, con una semivida de eliminación terminal media de 12 horas (intervalo de 6 a 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. 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 el pico, y mínimas concentraciones plasmáticas.

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico (para toxicidad reproductiva, ver sección 4.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sorbitol líquido (E-420), povidona K90, dihidrógeno fosfato sódico dihidratado, parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio (E-219), parahidroxibenzoato de propilo, sal de sodio (E-217), goma xantana, glicerol (E-422), solución de hidróxido sódico, solución de ácido clorhídrico, agua purificada.

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No se precisan condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Suspensión oral de clozapina 50 mg/ml.

Frascos de vidrio topacio de 100 ml de capacidad, provistos de adaptador para jeringas graduadas de 1 y 10 ml, sellados con un cierre de polipropileno blanco inviolable a prueba de niños. Cada envase contiene un frasco lleno acondicionado en un estuche y dos jeringas graduadas de 1 y 10 ml.

La jeringa de 1 ml es de color blanco transparente. La jeringa de la fase de mantenimiento de 10 ml, tiene el cuerpo dosificador de color blanco transparente y el émbolo de color azul y se presenta en un sobre, con la leyenda “jeringa para la fase de mantenimiento”.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

FARMALIDER, S.A.  
C/Aragoneses, nº 15  
28108 Alcobendas  
Madrid

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

**Octubre 2012**