FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nemea 25 mg comprimidos bucodispersables EFG
Nemea 100 mg comprimidos bucodispersables EFG
Nemea 200 mg comprimidos bucodispersables

Nemea 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 sección 4.1),**
- **que inicialmente presenten valores normales de neutrófilos (recuento absoluto de neutrófilos; RAN) ≥ 1.500/mm^3 (1,5 x 10^9/l) en la población general y ≥ 1.000/mm^3 (1,0 x 10^9/l) en pacientes con neutropenia étnica benigna (NEB) confirmada, y**
- **a los que se les pueda realizar regularmente recuentos absolutos de neutrófilos como se indica a continuación: semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento, a continuación mensualmente durante las 34 semanas siguientes (es decir, hasta la finalización del primer año de tratamiento). Transcurridos 12 meses, si no ha habido ningún antecedente de neutropenia durante el primer año, la frecuencia de los controles del RAN debe reducirse a una vez cada 12 semanas. Transcurridos 24 meses, debe realizarse un RAN una vez al año, siempre que no haya habido ningún antecedente de neutropenia durante los dos años anteriores. Si se ha producido neutropenia leve durante el tratamiento y posteriormente se ha estabilizado o resuelto, los controles del RAN debe realizarse mensualmente durante todo el tratamiento. El recuento de RAN debe realizarse inmediatamente si aparecen signos o síntomas de infección (p. ej., fiebre, dolor de garganta, úlceras en la boca o la garganta). Deberá contemplarse la realización de RAN adicionales en pacientes de edad avanzada y tras la adición de ácido valproico a la clozapina, especialmente durante el período inicial (ver secciones 4.4 y 4.5).**

Los médicos prescriptores deben cumplir con todas las medidas de seguridad establecidas. En cada visita debe recordarse al paciente en tratamiento con clozapina 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 (ver sección 4.4).

Clozapina debe dispensarse bajo estricto control médico de acuerdo con las recomendaciones oficiales (ver sección 4.4).

<u>Miocarditis</u>
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 (ver sección 4.4).

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 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 (ver sección 4.4).

Si se sospecha la aparición de miocarditis o cardiomiopatía, el tratamiento con clozapina debe interrumpirse rápidamente y remitir al paciente inmediatamente al cardiólogo (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los pacientes que presenten miocarditis o cardiomiopatía inducidas por clozapina no deben ser re-expuestos al fármaco (ver secciones 4.3 y 4.4).

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nemea 25 mg comprimidos bucodispersables EFG
Cada comprimido bucodispersable contiene 25 mg de clozapina.
Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido bucodispersable contiene 3,1 mg de aspartamo (E 951).

Nemea 100 mg comprimidos bucodispersables EFG
Cada comprimido bucodispersable contiene 100 mg de clozapina.
Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido bucodispersable contiene 12,4 mg de aspartamo (E 951).

Nemea 200 mg comprimidos bucodispersables
Cada comprimido bucodispersable contiene 200 mg de clozapina.
Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido bucodispersable contiene 24,8 mg de aspartamo (E 951).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Nemea 25 mg comprimidos bucodispersables EFG
Comprimidos bucodispersables amarillos, redondos, planos, de aproximadamente 8 mm de diámetro. Los comprimidos están grabados con "C7PN" en una cara y "25" en la otra.

Nemea 100 mg comprimidos bucodispersables EFG
Comprimidos bucodispersables amarillos, redondos, planos, de aproximadamente 13 mm de diámetro. Los comprimidos están grabados con "C7PN" en una cara y "100" en la otra.

Nemea 200 mg comprimidos bucodispersables
Comprimidos bucodispersables amarillos, redondos, planos, de aproximadamente 16 mm de diámetro. Los comprimidos están grabados con "C7PN" en una cara y "200" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. 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 los antipsicótico atípicos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

4.2. Posología y forma de administración

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

Para dosis no factibles con esta presentación, existen otras presentaciones disponibles de este medicamento. 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.

El inicio del tratamiento con clozapina se restringirá a aquellos pacientes con un RAN $\geq$ 1.500/mm^3 ($1{,}5x10^9$/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, tales como benzodiazepinas o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ver sección 4.5).

Cambio de un tratamiento antipsicótico previo a clozapina
En general, 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.

Se recomiendan las dosis siguientes:

Pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento

Inicio del tratamiento
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 o 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.

Rango de dosis terapéutico
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
Para obtener el beneficio terapéutico óptimo, algunos pacientes pueden necesitar dosis superiores; en estos casos son permisibles aumentos prudenciales (sin exceder los 100 mg) hasta una dosis máxima de 900

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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
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, puede ser factible una única administración por la noche.

Finalización del tratamiento
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 (ver sección 4.4).

Reinicio del tratamiento
En pacientes, en quienes 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 una parada respiratoria o cardíaca con la dosificación inicial (ver sección 4.4) pero que después fueron dosificados con éxito hasta una dosis terapéutica, el reajuste de dosis debe realizarse con muchísima precaución.

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

Inicio del tratamiento
La 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.

Rango de dosis terapéutico
La dosis media efectiva se encuentra entre 25 mg y 37,5 mg/día. En caso de que el tratamiento, durante al menos 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 solo 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 (ver arriba).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Finalización del 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 (ver sección 4.4). 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 clozapina a pacientes con insuficiencia hepática y monitorizar de forma regular la función del hígado (ver sección 4.4).

Población pediátrica
No se han realizado estudios pediátricos. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de clozapina en niños y adolescentes menores de 16 años de edad. No debe utilizarse en este grupo de edad hasta que se disponga de más datos.

Pacientes de 60 años y mayores
Se recomienda iniciar el tratamiento a una dosis particularmente baja (12,5 mg administrados en una sola toma el primer día) y restringir los posteriores incrementos de dosis a 25 mg/día.

Forma de administración

Nemea se administra por vía oral.

Inmediatamente después de abrir el blíster o frasco, con las manos secas, retire el comprimido y póngaselo sobre la lengua. La desintegración del comprimido se produce rápidamente en la saliva.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la 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.
- 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.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Agranulocitosis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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 y:

- que hayan tenido inicialmente unos valores normales de neutrófilos (recuento absoluto de neutrófilos; RAN) $\geq$1.500/mm^3 (1,5x10^9/L) en la población general y $\geq$1.000/mm^3 (1,0x10^9/L) en pacientes con neutropenia étnica benigna (NEB) confirmada, y
- a los que se les pueda realizar regularmente RAN semanalmente durante las primeras 18 semanas y, a continuación, mensualmente durante las 34 semanas siguientes. Transcurridos 12 meses, si no ha habido ningún antecedente de neutropenia durante el primer año, se debe controlar el RAN cada 12 semanas. Transcurridos 24 meses, si no se ha registrado ningún antecedente de neutropenia durante los dos años anteriores, solo debe determinarse el RAN una vez al año. Si se ha producido neutropenia leve durante el tratamiento y posteriormente se ha estabilizado o resuelto, los controles del RAN debe realizarse mensualmente durante todo el tratamiento.

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). 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 es obligada si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 1.000/mm^3 (1,0x10^9/l) en cualquier momento durante el tratamiento con clozapina.

Los pacientes a los que se les haya interrumpido el tratamiento con clozapina como resultado de alteraciones en el recuento absoluto de neutrófilos no deberán ser re-expuestos a clozapina.

En cada visita debe recordarse al paciente en tratamiento con clozapina 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 los análisis sanguíneos y tomar las medidas necesarias para evitar que estos pacientes sean re-expuestos de forma inadvertida en el futuro.

Los pacientes con antecedentes de trastornos primarios de la médula ósea deberán ser tratados solo si los beneficios superan los riesgos. Estos pacientes deben ser examinados exhaustivamente por un hematólogo antes de iniciar el tratamiento con clozapina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten neutropenia étnica benigna (NEB), y en estos pacientes, el tratamiento con clozapina debe iniciarse solo si el hematólogo da su consentimiento (ver sección «Pacientes con neutropenia étnica benigna (NEB)»).

Control del RAN

Antes de iniciar el tratamiento con clozapina debe obtenerse una fórmula leucocitaria, en los 10 días previos, para asegurar que solamente reciban el fármaco los pacientes con un RAN ≥1.500/mm^3 ($1,5x10^9$/l)). Después del inicio del tratamiento con clozapina, debe realizarse y monitorizarse semanalmente el RAN, durante las primeras 18 semanas, y a continuación, mensualmente durante las siguientes 34 semanas. Transcurridos 12 meses, si no ha habido ningún antecedente de neutropenia durante el primer año, se debe controlar el RAN cada 12 semanas. Transcurridos 24 meses, si no se ha registrado ningún antecedente de neutropenia durante los dos años anteriores, solo debe determinarse el RAN una vez al año. Si se ha producido neutropenia leve durante el tratamiento y posteriormente se ha estabilizado o resuelto, los controles del RAN deben realizarse mensualmente durante todo el tratamiento.

El control debe continuar durante todo el tratamiento de acuerdo con lo indicado anteriormente y durante 4 semanas tras la interrupción completa de clozapina o hasta que se haya producido la recuperación hematológica (ver "RAN 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 una fórmula leucocitaria si se producen signos o síntomas de infección.

RAN bajo

Si durante el tratamiento con clozapina el recuento absoluto de neutrófilos disminuye entre 1.500/mm^3 ($1,5x10^9$/l) y 1.000/mm^3 ($1,0x10^9$/l), se realizarán controles hematológicos al menos dos veces a la semana hasta que el RAN se normalice al menos dentro del rango de 1.000-1.500/mm^3 ($1,0-1,5x10^9$/l). Después de la estabilización y/o resolución, los controles del RAN deben realizarse mensualmente durante todo el tratamiento.

Es obligada la interrupción inmediata del tratamiento con clozapina si el RAN es menor de 1.000/mm^3 ($1,0x10^9$/l) durante el tratamiento.

Se deberán realizar entonces diariamente fórmulas leucocitarias 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 dos días consecutivos. Sin embargo, se interrumpirá el tratamiento con clozapina tras el primer recuento hemático.

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

Tabla 1. *Medidas que deben adoptarse con clozapina en función de los valores del RAN en la población general*

Recuento hematológico	**Acción requerida**
RAN/mm^3 (/l)	
≥ 1.500 (≥ $1,5x10^9$)	Continuar el tratamiento con clozapina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Entre ≥1.000 y <1.500 (≥1,0x10^9 y <1,5x10^9)	Continuar el tratamiento con clozapina, obtener muestras de sangre dos veces por semana hasta que los recuentos se estabilicen o aumenten y después mensualmente a partir de la estabilización o la resolución.
< 1.000 (< 1,0x10^9)	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 el RAN desciende por debajo de 1.000/mm^3 (1,0x10^9/l), el manejo de esta incidencia debe ser supervisado por un hematólogo experimentado.

Pacientes con neutropenia étnica benigna (NEB)

En pacientes con NEB confirmada, el umbral ajustado del RAN para iniciar o continuar el tratamiento con clozapina es ≥1.000/mm^3 (1,0x10^9/l). Si el RAN está entre 500 y 999/mm^3 (0,5-0,9×10^9/l), se deben realizar controles dos veces a la semana. Se debe interrumpir el tratamiento con clozapina si el RAN desciende por debajo de 500/mm^3 (0,5x10^9/l).

Tabla 2. *Medidas que deben adoptarse con clozapina en función de los valores del RAN en los pacientes con NEB*

RAN/mm^3 (/l)	Acción requerida
≥1 000 (≥1,0x10^9)	Continuar el tratamiento con clozapina.
500-999 (0,5x10^9-0,9x10^9)	Continuar el tratamiento con clozapina, obtener muestras de sangre dos veces por semana hasta que los recuentos se estabilicen o aumenten y después mensualmente a partir de la estabilización o la resolución.
<500 (<0,5x10^9)	Interrumpir inmediatamente el tratamiento con clozapina, obtener muestras de sangre a diario hasta que se resuelva la anormalidad hematológica, controlar una posible infección. No volver a exponer al paciente.

Interrupción del tratamiento por razones hematológicas

Los pacientes a los que se les haya interrumpido el tratamiento con clozapina como resultado de alteraciones en el recuento absoluto de neutrófilos (ver anterior) no deben ser re-expuestos a clozapina.

Los prescriptores deberán mantener un registro de los resultados de los análisis sanguíneos y tomar las medidas necesarias para evitar que el paciente vuelva a estar expuesto accidentalmente. Los pacientes deben ser controlados semanalmente durante 4 semanas en caso de suspensión completa del tratamiento.

Interrupción del tratamiento por otras razones

A los pacientes que hayan sido tratados con clozapina durante más de dos años sin antecedentes de neutropenia y que hayan interrumpido el tratamiento por razones diferentes de la neutropenia, no necesitan reanudar los controles semanales, sino seguir la pauta utilizada antes de la interrupción, independientemente de la duración de la interrupción (es decir, controles anuales). En caso de suspensión completa del tratamiento, no se deberán realizar controles semanales de estos pacientes durante 4 semanas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 recuento absoluto de neutrófilos 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 (ver sección 4.2 Posología y forma de administración). En caso de suspensión completa del tratamiento, se deberán realizar controles semanales de estos pacientes durante 4 semanas.

En la Tabla 3 se resumen los controles del RAN después de la interrupción de clozapina.

Tabla 3. *Controles del RAN al reanudar el tratamiento con clozapina tras la interrupción por otros motivos (no hematológicos)*

Duración del tratamiento antes de la interrupción	Episodios de neutropenia antes de la interrupción	Duración de la interrupción	Control recomendado del RAN
≥ Dos años	No	Irrelevante	Pauta usada antes de la interrupción (es decir, controles anuales).
≥ Dos años	Sí	De 3 días a < 4 semanas	Semanalmente durante 6 semanas. Transcurrido ese periodo, si no se produce ninguna anomalía hematológica, realizar controles a intervalos no superiores a 4 semanas.
> 18 semanas-dos años	Sí/No	De 3 días a < 4 semanas	
≥ Dos años	Sí	≥ 4 semanas	Semanalmente durante las siguientes 18 semanas de tratamiento, después mensualmente y volver a ajustar la dosis.
> 18 semanas-dos años	Sí/No	≥ 4 semanas	

Otras precauciones

Eosinofilia

En caso de que se produzca **eosinofilia**, se recomienda interrumpir el tratamiento con clozapina si el recuento de eosinófilos aumenta por encima de 3.000/mm^3 (3,0x10^9/l); la terapia solo debe reiniciarse si el recuento de eosinófilos disminuye por debajo de 1.000/mm^3 (1,0x10^9 /l).

Trombocitopenia

En caso de que se produzca **trombocitopenia**, se recomienda interrumpir el tratamiento con clozapina si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 50.000/mm^3 (50x10^9/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 parada cardíaca y/o respiratoria. Esto

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

es más probable que ocurra con el uso concomitante de una benzodiazepina u otro agente antipsicótico (ver sección 4.5) 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 lo tanto, los pacientes que inician el tratamiento con clozapina precisan una estrecha supervisión médica. Es necesario el control de la presión sanguínea en bipedestación y posición supina durante las primeras semanas de tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson.

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

En los pacientes diagnosticados con cardiomiopatía durante el tratamiento con clozapina, existe la posibilidad de desarrollar incapacidad de la válvula mitral. En casos de cardiomiopatía durante el tratamiento de clozapina, se han notificado casos de incapacidad de dicha válvula. En estos casos se notificó regurgitación de la válvula mitral leve o moderada, en la ecocardiografía bidimensional (2DEcho) (ver sección 4.8).

Los pacientes con miocarditis o cardiomiopatía inducidas por clozapina no deben ser re-expuestos a clozapina.

Infarto de miocardio

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

Prolongación del intervalo QT

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

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

Reacciones adversas cerebrovasculares

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

Riesgo de tromboembolismo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Crisis epilépticas

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

Efectos anticolinérgicos

Clozapina posee actividad anticolinérgica, que puede producir diversos efectos indeseables en todo el cuerpo. Se recomienda una supervisión cuidadosa si el paciente presenta **hipertrofia de próstata** o **glaucoma de ángulo estrecho**. Debido probablemente a sus propiedades anticolinérgicas, clozapina se ha asociado con diversos grados de **alteraciones de la peristalsis intestinal**, desde **estreñimiento** a **obstrucción intestinal, compactación fecal**, **íleo paralítico, apendicitis, megacolon e isquemia/infarto intestinal** (ver sección 4.8). 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.

Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG)

Se ha notificado síndrome de reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que puede ser potencialmente mortal o mortal, en relación con la clozapina (ver sección 4.8).

Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas del DRESS y se les debe vigilar estrechamente.

Si aparecen signos y síntomas que sean indicativos de esta reacción, se debe suspender el tratamiento con clozapina inmediatamente y se debe valorar un tratamiento alternativo (según sea necesario).

Si el paciente ha desarrollado DRESS con el uso de clozapina, no se debe reiniciar el tratamiento de este paciente con clozapina en ningún momento.

Fiebre

Durante el tratamiento con clozapina los pacientes pueden **experimentar elevaciones de temperatura** transitorias por encima de los 38ºC 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 RAN. 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 descartarse un **síndrome neuroléptico maligno (SNM).** Si se confirma el diagnóstico de SNM, debe interrumpirse el tratamiento con clozapina de forma inmediata y tomar las medidas médicas apropiadas.

Caídas

Clozapina puede causar ataques epilépticos, somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, lo que puede provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones. Para los pacientes con enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían agravar estos efectos, complete las

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

evaluaciones de riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y de forma recurrente para los pacientes que reciben terapia antipsicótica a largo plazo.

Alteraciones metabólicas

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

Hiperglucemia

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

Dislipemia

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

Aumento de peso

Se ha observado un aumento del peso corporal con antipsicóticos atípicos, incluido clozapina. Se recomienda su vigilancia clínica.

Efectos de retirada y rebote

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

Fenilcetonuria

Este medicamento contiene 3,10 mg, 12,4 mg y 24,8 mg de aspartamo en cada comprimido de 25 mg, 100 mg y 200 mg, respectivamente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El aspartamo es una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).
No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática
Los pacientes con trastornos hepáticos previos pueden recibir clozapina si bien precisan controles periódicos de su función hepática. Las pruebas de la función hepática deben realizarse en pacientes que presenten síntomas potenciales de **disfunción hepática**, tales como náuseas, vómitos y/o anorexia, durante el tratamiento con clozapina. Si el incremento de niveles es clínicamente relevante (más de tres veces el LSN) o si aparecen síntomas de ictericia, el tratamiento con clozapina debe interrumpirse. Puede reiniciarse (ver *Reinicio del tratamiento* en sección 4.2) solo si los resultados de las pruebas de la función hepática son normales. En dicho caso, la función hepática debe monitorizarse estrechamente tras la reinstauración del tratamiento.

Pacientes de 60 años y mayores
Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja (ver sección 4.2).

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

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

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

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis, esto es esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos 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 (ver sección 4.3).

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 pudiera ser necesario, p.ej., neutropenia (ver sección 4.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No debe tomarse alcohol concomitantemente con clozapina 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 en pacientes que estén tomando una benzodiazepina o cualquier otro agente psicótropo. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de colapso circulatorio que en raras ocasiones puede ser profundo y puede conducir a parada cardíaca y/o respiratoria. 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 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.

La administración concomitante de sustancias conocidas 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), perazina y el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina fluvoxamina. Algunos de los otros inhibidores de la recaptación de serotonina como fluoxetina, paroxetina y, en menor grado, sertralina son inhibidores del 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. 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 un ajuste de la dosis de clozapina, según las necesidades médicas individuales. Debido a que la cafeína aumenta la concentración plasmática de clozapina y disminuye en aproximadamente un 50% tras 5 días sin ingesta de cafeína, pueden ser necesarios cambios en la dosis de clozapina cuando haya un cambio en los hábitos de ingesta de cafeína. En casos de interrupción brusca del hábito de fumar, puede aumentar la concentración plasmática de clozapina, lo que provocaría un aumento de las reacciones adversas.

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

La administración concomitante de sustancias conocidas como inductoras de los enzimas del citocromo P450 puede disminuir los niveles plasmáticos de clozapina, lo que puede llevar a una disminución de su eficacia. Sustancias conocidas como inductora 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 estas sustancias, ha de tenerse en cuenta la capacidad que tienen para reducir la eficacia de la clozapina.

Otros

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El uso concomitante de litio u otros agentes activos sobre el 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.

El tratamiento concomitante con clozapina y ácido valproico puede aumentar el riesgo de neutropenia y miocarditis provocada por la clozapina. Si es necesario el uso concomitante de clozapina y ácido valproico, se requieren controles exhaustivos.

Se recomienda precaución en pacientes que reciban tratamiento concomitante con otras sustancias inhibidoras o inductoras de los isoenzimas del citocromo P450. No se han observado hasta la fecha interacciones clínicamente relevantes con antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas y antiarrítmicos tipo I_C, fármacos todos ellos con afinidad por el citocromo P450 2D6.

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

Una descripción de las interacciones farmacológicas con clozapina que se consideran más importantes se indica en la Tabla 4. La lista no es exhaustiva.

Tabla 4*: 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 **no debe utilizarse** concomitantemente con otros fármacos de los que se conoce que poseen potencial para suprimir la función de la médula ósea (ver sección 4.3)
Benzodiazepinas	El uso concomitante puede aumentar el riesgo de colapso circulatorio, que puede llevar a parada cardíaca y/o respiratoria	A pesar de ser raro, se recomienda precaución cuando se usen estos agentes juntos. Las notificaciones sugieren que la depresión respiratoria y el colapso son más probable que 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	Observar al paciente por si aparecen efectos adversos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	actividad anticolinérgica	anticolinérgicos como estreñimiento, especialmente cuando se utiliza para ayudar a controlar la hipersalivación
Antihipertensivos	Clozapina puede potenciar el efecto hipotensor de estos agentes 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
Sustancias 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 que inducen de CYP1A2 (p. ej. omeprazol)	El uso concomitante puede disminuir los niveles de clozapina.	Debe considerarse el potencial para reducir de la eficacia de clozapina.
Sustancias que inhiben el CYP1A2 p. ej. fluvoxamina, cafeína, ciprofloxacino, perazina o anticonceptivos hormonales (CYP1A2, CYP3A4 y CYP2C19)	El uso concomitante puede aumentar 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		CYP2C19 puede ser mínima.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen solo datos clínicos limitados 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). Se recomienda precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Los neonatos 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 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.

Fertilidad

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

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

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.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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). Debido a este riesgo, su uso se restringe a esquizofrenia resistente al tratamiento y a psicosis 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las reacciones adversas más graves descritas con clozapina son: agranulocitosis, crisis epilépticas, efectos cardiovasculares y fiebre (ver sección 4.4). Las reacciones adversas más frecuentes son: somnolencia/sedación, mareos, taquicardia, estreñimiento e hipersalivación.

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos mostraron que una proporción variable de los pacientes tratados con clozapina (del 7,1 al 15,6 %) interrumpieron el tratamiento debido a los efectos adversos, incluyendo solo aquellos que podían estar relacionados de forma razonable con clozapina. Los efectos adversos más frecuentes que dieron lugar a la interrupción fueron leucopenia, somnolencia, mareos (excluyendo vértigo) y trastornos psicóticos.

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 tratamiento para prevenir el desarrollo de agranulocitosis que ponga en peligro la vida, es obligada la monitorización del RAN (ver sección 4.4). La Tabla 5 resume la incidencia estimada de agranulocitosis para cada periodo de tratamiento con clozapina.

Tabla 5*: Incidencia estimada de agranulocitosis*[1]

Periodo de tratamiento	**Incidencia de agranulocitosis por 100.000 semanas-persona[2] de observación**
Semanas 0-18	32,0
Semanas 19-52	2,3
Semanas 53 y en adelante	1,8

1 De la experiencia del registro "*UK Clozaril Patient Monitoring Service*" (Programa de Seguimiento del Reino Unido) entre 1989 – 2001.

2 Tiempo-persona es la suma de las unidades de tiempo individuales que los pacientes en el registro fueron 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*1000 = 100.000), o en 200 pacientes que estuvieron en el registro durante 500 semanas (200*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 del metabolismo y de la nutrición

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 severa, 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 insulino-dependiente, se han documentado también casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los efectos adversos más frecuentes observados incluyen somnolencia/sedación y mareos.

Clozapina puede producir cambios en el EEG, incluyendo la aparición de complejos de picos y ondas. 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 cardiacos

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 de la titulación de la dosis. Se han comunicado casos de colapso circulatorio como resultado de la hipotensión profunda, en particular relacionado con una titulación agresiva, con posibles complicaciones graves de parada cardíaca o respiratoria.

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

Se han observado casos aislados de arritmias cardíacas, pericarditis/derrame pericárdico 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/derrame pericárdico 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema respiratorio
Muy raramente, se ha producido depresión o parada respiratoria con o sin colapso circulatorio (ver secciones 4.4 y 4.5).

Sistema gastrointestinal
Muy frecuentemente se ha observado estreñimiento e hipersalivación, y frecuentemente náuseas y vómitos. Muy raramente puede producirse íleo (ver sección 4.4). 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 de los enzimas hepáticos transitorias y asintomáticas y raramente hepatitis e ictericia colestásica. Se ha comunicado muy raramente necrosis hepática fulminante. Si se desarrolla ictericia, debe interrumpirse el tratamiento con clozapina (ver sección 4.4). 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 del aparato reproductor y de la mama
Se han recibido casos muy raros de priapismo.

Proceso hematológico maligno (PHM)
En estudios epidemiológicos se ha demostrado una asociación dependiente de la dosis acumulada y del tiempo entre la clozapina y el proceso hematológico maligno. En un extenso estudio de cohortes, el riesgo absoluto de desarrollar un proceso hematológico maligno fue de 61 casos por cada 100 000 personas-año entre los pacientes tratados con clozapina, frente a 41 casos por cada 100 000 personas-año en aquellos que recibieron otros medicamentos antipsicóticos, lo que corresponde al 0,7 % en los usuarios de clozapina frente al 0,5 % en el otro grupo, a lo largo de un tiempo de seguimiento medio de 12,3 años. Una alta exposición acumulada a la clozapina se asoció a una razón de posibilidades ajustada (RPA) de 3,35 (IC del 95 %: 2,22-5,05), y una duración del tratamiento ≥5 años con una RPA de 2,94 (IC del 95 %: 2,07-4,17). Se observó también una relación entre dosis acumulada y respuesta para el linfoma, con una RPA de 4,06 (IC del 95 %: 2,60-6,33) en el mismo umbral de dosis acumulada. Se desconoce el grado en el que el control hematológico de los pacientes tratados con clozapina puede contribuir a estas estimaciones.

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 sección 4.4).

Tabla resumen de las reacciones adversas:
La Tabla 6 resume las reacciones adversas recogidas a través de notificaciones espontáneas y durante los ensayos clínicos.

Tabla 6: *Estimación de frecuencia de reacciones adversas aparecidas con el tratamiento, procedentes de notificaciones espontáneas y de ensayos clínicos*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las reacciones adversas están clasificadas bajo títulos de frecuencia, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones	
No conocidas:	Sepsis*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Leucopenia/disminución del recuento leucocitario/neutropenia, eosinofilia, leucocitosis
Poco frecuentes:	Agranulocitosis
Raras:	Anemia
Muy raras:	Trombocitopenia, trombocitemia
Trastornos sobre el sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Angioedema*, vasculitis leucocitoclástica*, Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)*.
Trastornos endocrinos	
Frecuencia conocida:	Pseudofeocromocitoma*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Aumento de peso
Raras:	Diabetes mellitus, alteración de la tolerancia a la glucosa, obesidad*
Muy raras:	Coma hiperosmolar, cetoacidosis, hiperglucemia grave, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Disartria
Poco frecuentes:	Disfemia
Raras	Agitación, inquietud
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Somnolencia/sedación, mareo
Frecuentes:	Crisis epilépticas/convulsiones, espasmos mioclónicos, síntomas extrapiramidales, acatisia, temblor, rigidez, cefalea
Poco frecuentes:	Síndrome Neuroléptico Maligno
Raras:	Confusión, delirio
Muy raras:	Discinesia tardía, síntomas obsesivo - compulsivos
Frecuencia no conocida:	Síndrome colinérgico (tras la interrupción brusca)*, cambios en el EEG*, pleurotótonos*, síndrome de piernas inquietas*
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Visión borrosa
Trastornos cardiacos	
Muy frecuentes:	Taquicardia
Frecuentes:	Cambios en el ECG
Raras:	Colapso circulatorio, arritmias, miocarditis,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	pericarditis/derrame pericárdico
Muy raras:	Cardiomiopatía, parada cardíaca
Frecuencia no conocida:	Infarto de miocardio**, miocarditis**, dolor torácico/angina de pecho*, fibrilación auricular *, palpitaciones*, incapacidad de la válvula mitral asociada con la cardiomiopatía presentada con el uso de clozapina.
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Síncope, hipotensión postural, hipertensión,
Raras:	Tromboembolismo
Frecuencia no conocida:	Hipotensión*, tromboembolismo venoso
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raras:	Aspiración de alimentos ingeridos, neumonía e infecciones del tracto respiratorio inferior que pueden ser mortales, síndrome de la apnea del sueño
Muy raras:	Depresión respiratoria/parada respiratoria
Frecuencia no conocida:	Derrame pleural, congestión nasal*
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Estreñimiento, hipersalivación
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, anorexia, sequedad de boca
Raras:	Disfagia
Muy raras:	Obstrucción intestinal/íleo paralítico/impactación fecal, crecimiento de la glándula parótida
Frecuencia no conocida:	Apendicitis*,**,***, megacolon**, isquemia/ infarto intestinal**, diarrea*, malestar abdominal/acidez/dispepsia*, colitis*
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Aumento de los enzimas hepáticos
Raras:	Pancreatitis, hepatitis, ictericia colestásica
Muy raras:	Necrosis hepática fulminante
Frecuencia no conocida:	Esteatosis hepática*, necrosis hepática*, hepatotoxicidad*, fibrosis hepática*, cirrosis hepática*, alteraciones hepáticas incluyendo acontecimientos hepáticos con consecuencias amenazantes para la vida tales como daño hepático (hepático, colestásico y mixto), fallo hepático que podría ser fatal y trasplante hepático*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raras:	Reacciones cutáneas
Frecuencia no conocida:	Trastornos de la pigmentación*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida:	Rabdomiolisis*, debilidad muscular*, espasmos musculares*, dolor muscular*, lupus eritematoso sistémico*
Trastornos renales y urinarios	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Retención urinaria, incontinencia urinaria Nefritis tubointersticial Fallo renal*, enuresis nocturna*
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales Frecuencia no conocida:	Síndrome de abstinencia neonatal de medicamentos (ver sección 4.6)
Trastornos del sistema reproductor y de la mama Muy raras: Frecuencia no conocida:	Priapismo Eyaculación retrógrada*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Hipertermia benigna, trastornos de la sudoración/regulación de la temperatura, fiebre, fatiga Muerte súbita inexplicable Poliserositis*
Exploraciones complementarias Raras:	Aumento de las CPK
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos Poco frecuentes:	Caídas (asociadas a ataques epilépticos, somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial inducidos por clozapina)*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuencia no conocida:	Proceso hematológico maligno

*Reacciones adversas derivadas de la experiencia postcomercialización a través de la notificación espontánea de casos y la revisión de la literatura.
** Estas reacciones adversas a los medicamentos fueron a veces mortales.
*** Incluida la apendicitis perforada.

Se han observado casos muy raros de taquicardia ventricular y prolongación del QT que podrían asociarse con Torsades de Pointes, aunque no hay una relación causa-efecto concluyente con el uso de este medicamento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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
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. Es poco probable que la diálisis peritoneal y la hemodiálisis sean 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos. Diazepinas, oxazepinas y triazepinas.
Código ATC: N05 AH02

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 D1, D2, D3 y D5, pero muestra potentes efectos sobre el receptor D4.

Efectos farmacodinámicos
Clozapina tiene un potente efecto anti-α-adrenérgico, anticolinérgico, antihistamínico y de disminución del nivel de vigilia ("arousal"). También ha demostrado poseer propiedades antiserotoninérgicas.

Eficacia clínica y seguridad
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 efectiva 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% adicional al final de los 12 meses. La mejoría se definió como aprox. un 20% de reducción desde el nivel basal en la puntación de la Escala Breve de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Valoración Psiquiátrica (*Brief Psychiatric Rating Scale Score)*. Además, se han descrito mejorías en algunos aspectos de la disfunción cognitiva.

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

Una reacción adversa potencialmente grave del tratamiento con clozapina es la granulocitopenia y agranulocitosis con una incidencia estimada del 3% y 0,7% respectivamente. Teniendo en cuenta este riesgo, el uso de clozapina debe limitarse a pacientes resistentes al tratamiento o pacientes con psicosis en el curso de la enfermedad de Parkinson cuando hayan fallado otras terapias (ver sección 4.1) y a los cuales se les pueda realizar exámenes hematológicos regulares (ver secciones 4.4 y 4.8).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de clozapina administrada 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%.

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%.

Biotransformación/Metabolismo

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

Eliminación

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

Linealidad/No linealidad

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios no clínicos 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

Manitol (E 421)
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Crospovidona (tipo A)
Aspartamo (E 951)
Aroma de menta (contiene maltodextrina, octenil succinato sódico de almidón (E 1450) y triacetato de glicerilo (E 1518))
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blísteres PVC/PVDC/Al: 3 años.
Envases HDPE: 3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blísteres PVC/PVDC/Al: No requiere condiciones especiales de conservación.
Envases HDPE: No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Nemea 25 mg comprimidos bucodispersables EFG:
Blísteres PVC/PVDC/Al perforados unidosis que contienen 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250, 300 o 500 comprimidos.
Envases HDPE con o sin relleno de algodón y un cierre PP resistente a los niños para uso hospitalario que contienen 250 o 500 comprimidos.

Nemea 100 mg comprimidos bucodispersables EFG:
Blísteres PVC/PVDC/Al perforados unidosis que contienen 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250, 300 o 500 comprimidos.
Envases HDPE con o sin relleno de algodón y un cierre PP resistente a los niños para uso hospitalario que contienen 250 o 500 comprimidos.

Nemea 200 mg comprimidos bucodispersables:
Blísteres PVC/PVDC/Al perforados unidosis que contienen 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250, 300 o 500 comprimidos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Envases HDPE con o sin relleno de algodón y un cierre PP resistente a los niños para uso hospitalario que contienen 250 o 275 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Adamed Laboratorios, S.L.U.
C/ de las Rosas de Aravaca, 31 - 2ª planta
28023 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nemea 25 mg comprimidos bucodispersables EFG: 83.970
Nemea 100 mg comprimidos bucodispersables EFG: 83.968
Nemea 200 mg comprimidos bucodispersables: 83.969

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

Marzo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2026

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios