FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leponex 200 mg comprimidos

Leponex 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) ≥ 1500/mm^3(1,5 x 10^9 /l) en la población general y ≥ 1000/mm^3(1,0 x 10^9 /l) en pacientes con neutropenia étnica benigna (NEB) confirmada, y**
- **a los que se pueda realizar regularmente recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) 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 objeto de tratamiento con Leponex 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 pruebade infección que pueda ser indicativa de neutropenia.

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

<u>Miocarditis</u>

El uso de clozapina está asociado con un aumento del riesgo de miocarditis, que en casos raros ha tenido un desenlace mortal. El aumento del riesgo de miocarditis es mayor durante los 2 primeros meses de tratamiento. Raramente también se han comunicado casos mortales de cardiomiopatía (ver sección 4.4).

Debe sospecharse la presencia 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 Leponex 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 reexpuestos al fármaco (ver secciones 4.3 y 4.4).

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de clozapina.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Contiene 365 mg de lactosa por comprimido.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimido amarillo claro, redondo y biconvexo, con una ranura en forma de cruz en ambas caras del comprimido y con grabado V C 7 en una de las caras.
Diámetro: aproximadamente 13 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Leponex está indicado en adultos para el tratamiento de:

Esquizofrenia resistente al tratamiento
Leponex está indicado en pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento y en pacientes esquizofrénicos que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo 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.

Tratamiento en el curso de la enfermedad de Parkinson
Leponex 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.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología
La dosis debe ajustarse individualmente. Para cada paciente debe utilizarse la dosis mínima eficaz.
Se precisa un ajuste cuidadoso de la dosis y una pauta de tratamiento en dosis divididas para minimizar el riesgo de hipotensión, convulsiones y sedación.

El inicio del tratamiento con Leponex deberá limitarse a aquellos pacientes con RAN ≥ 1.500/mm^3 ($1,5 \times 10^9$/l) dentro de los límites normales estandarizados.

Deberá ajustarse la dosis en pacientes que reciban simultáneamente fármacos que presentan interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas con Leponex, tales como benzodiazepinas o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ver sección 4.5).

Cambio de un tratamiento antipsicótico previo a Leponex
En general, se recomienda que Leponex no se utilice en combinación con otros antipsicóticos. Cuando el tratamiento con Leponex 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. Para dosis que no sean factibles con esta presentación, hay disponibles otras presentaciones de este medicamento.

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 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 lo 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.

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

Finalización del tratamiento
En caso de haber decidido finalizar el tratamiento con Leponex, 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 con la aparición de reacciones por retirada (ver sección 4.4).

Reinicio del tratamiento
En pacientes, en quienes el intervalo desde la última dosis de Leponex exceda de 2 días, debe reiniciarse el tratamiento con 12,5 mg administrados una o dos veces el primer día. Si esta dosis es bien tolerada, es posible ajustar la dosis al nivel terapéutico más rápidamente que lo recomendado para el tratamiento inicial. Sin embargo, en aquellos pacientes que hubieran experimentado previamente un paro respiratorio o cardíaco con la dosificación inicial (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 el caso de que el tratamiento, durante un mínimo de una semana con una dosis de 50 mg, no proporcionara una respuesta terapéutica satisfactoria, la dosis puede aumentarse con cuidado mediante incrementos de 12,5 mg/semana.

Dosis máxima

La dosis de 50 mg/día 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 Leponex 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, 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.

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática
Se recomienda administrar con precaución Leponex 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 la seguridad y eficacia de Leponex 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
Leponex se administra por vía oral.
Para dosis que no sean factibles con esta presentación, hay disponibles otras presentaciones de este medicamento.

Posología

.

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 Leponex.
- El tratamiento con Leponex 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 y 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

Reacciones cutáneas graves (SCARs)
Se han informado reacciones adversas graves a fármacos con eosinofilia y síndrome sistémico (DRESS), que pueden poner en peligro la vida o ser fatales, en asociación con clozapina (ver sección 4.8).
Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de DRESS y realizar un seguimiento cercano.
Si aparecen signos y síntomas sugestivos de esta reacción, se debe suspender la clozapina de inmediato y considerar un tratamiento alternativo (según corresponda).
Si el paciente ha desarrollado DRESS con el uso de clozapina, el tratamiento con clozapina no debe reanudarse en este paciente en ningún momento.

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

Agranulocitosis

Leponex puede producir 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 losRAN. Las siguientes medidas de precaución son, por tanto, obligatorias y deberán realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Debido a los riesgos asociados con Leponex, 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 unos valores normales de neutrófilos (recuento absoluto de neutrófilos; RAN) $\geq 1500/mm^3$ ($1,5 \times 10^9/l$) en la población general y $\geq 1\,000/mm^3$ ($1,0 \times 10^9/l$) en pacientes con neutropenia étnica benigna (NEB) confirmada, y
- a los que se les pueda realizar rRAN 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 solo se tratará al paciente si los beneficios esperados superan claramente los riesgos (ver sección 4.3). El médico que instaure el tratamiento deberá valorar el realizar un ECG antes del tratamiento.

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

Antes de iniciar el tratamiento, el médico ha de asegurarse, en la medida de lo posible, 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 sanguíneos.

La interrupción inmediata del tratamiento con Leponex es obligada el RAN es menor de $1000/mm^3$ ($1,0 \times 10^9/l$) en cualquier momento durante el tratamiento con Leponex.

Los pacientes a los que se les haya interrumpido el tratamiento con Leponex como resultado de alteraciones en el RAN no deberán ser volver a estar expuestos a Leponex.

En cada visita debe recordarse al paciente en tratamiento con Leponex que contacte con su médico de inmediato si empieza a desarrollar cualquier tipo de infección. Debe prestarse especial atención a síntomas de tipo gripal, como fiebre o dolor de garganta, y a cualquier evidencia de infección que pueda ser indicativa de neutropenia. Los pacientes y sus cuidadores deberán ser informados de que en caso de que se produzcan estos síntomas, debe realizarse un análisis sanguíneo inmediatamente. Los prescriptores deberán mantener un registro de los resultados de los análisis sanguíneos y tomar las medidas necesarias para evitar que estos pacientes vuelvan a estar expuestos accidentalmente en el futuro.

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

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

En los pacientes que presentan recuentos leucocitarios bajos debido a neutropenia étnica benigna (NEB) el tratamiento con Leponex debe iniciarse solo si el hematólogo da su consentimiento (ver sección «Pacientes con neutropenia étnica benigna (NEB)»).

.

Control del aRAN

Antes de iniciar el tratamiento con Leponex debe obtenerse una fórmulaleucocitaria, en los 10 días previos, para asegurar que solamente reciban Leponex los pacientes con un RAN ≥ 1500/mm3 ($1,5 \times 10^9$/l).
Después del inicio del tratamiento con Leponex, debe realizarse y monitorizarse semanalmenteel 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 Leponex 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 la gripe. Deberá realizarse inmediatamente una fórmula hemática diferencial si se producen signos o síntomas de infección.

RAN bajo

Si durante el tratamiento con Leponex, el RAN disminuye entre15000/mm^3 ($1,5 \times 10^9$/l) y 1.000/mm^3 ($1,0 \times 10^9$/l), se realizarán controles hematológicos al menos 2 veces a la semana hasta que el RAN se normalice al menos dentro del rango de 1000-1500/mm^3 (1,0-$1,5 \times 10^9$/l) respectivamente. 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 Leponex si el RAN es menor de1000/mm^3 ($1,0 \times 10^9$/l) durante el tratamiento con Leponex.
Se deberán realizar entonces diariamente fórmulas leucocitarias y los pacientes deberán ser atentamente 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 Leponex tras el primer recuento.

Tras la interrupción del tratamiento con Leponex, se requiere una evaluación hematológica hasta que se produzca la normalización de los valores hemáticos.

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

Recuento hematológico		Acción requerida
	RAN/mm^3 (/l)	
	≥ 1500 (≥ $1,5 \times 10^9$)	Continuar el tratamiento con Leponex
	1.000 -15000	Continuar el tratamiento con Leponex, obtener

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

	($1,0 \times 10^9$ - $< 1,5 \times 10^9$)	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 ($< 1,0 \times 10^9$)	Interrumpir inmediatamente el tratamiento con Leponex, obtener muestras de sangre a diario hasta que se resuelva la anormalidad hematológica, controlar una posible infección. No volver a exponer al paciente.

Si se ha suspendido el tratamiento con Leponex y el RAN desciende por debajo de 1.000/mm^3 ($1,0 \times 10^9$/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 (1,0 x 10^9/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 (0,5 x 10^9/l).

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

RAN/mm^3 (/l)	Acción requerida
≥ 1 000 (≥ 1,0 x 10^9)	Continuar el tratamiento con Leponex
500-999 (0,5 x 10^9-0,9 x 10^9)	Continuar el tratamiento con Leponex, 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 (< 0,5 x 10^9)	Interrumpir inmediatamente el tratamiento con Leponex, 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 Leponex como resultado de alteraciones en el RAN (ver más arriba) no deberán voler a estarexpuestos a Leponex.

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 esta expuesto accidentalmente. Los pacientes deben ser controlados semanalmente durante 4 semanas en caso de suspensión completa del tratamiento.

Interrupción del tratamiento por otras razones

Los pacientes que hayan sido tratados con Leponex 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 Leponex entre 18 semanas y 2 años o durante más de 2 años y que tengan antecedentes de neutropenia leve que no haya motivado la interrupción del tratamiento, o los pacientes en los que se haya interrumpido el tratamiento durante más de 3 días pero menos de 4 semanas se les debe realizar un RAN semanalmente durante 6 semanas más. Si no se producen anormalidades hematológicas deben reanudarse los controles a intervalos no superiores a 4 semanas. Si el tratamiento con Leponex 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 Leponex.

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 el caso de que se produzca **eosinofilia**, se recomienda interrumpir el tratamiento con Leponex si el recuento de eosinófilos aumenta por encima de 3.000/mm^3 (3,0 × 10^9/l); la terapia solo debe reiniciarse si el recuento de eosinófilos disminuye por debajo de 1.000/mm^3 (1,0 × 10^9/l).

Trombocitopenia

En el caso de que se produzca **trombocitopenia**, se recomienda interrumpir el tratamiento con Leponex si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 50.000/mm^3 (50 × 10^9/l).

Trastornos cardiovasculares

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

Durante el tratamiento con Leponex puede presentarse **hipotensión ortostática**, con o sin síncope. Raramente el colapso puede ser profundo y puede ir acompañado de paro cardíaco y/o respiratorio. Esto es más probable que ocurra con el uso concomitante de una benzodiazepina u otro agente antipsicótico (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 Leponex 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 Leponex 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 pericárdica**, y **cardiomiopatía** en asociación con el uso de Leponex, algunos de ellos con desenlace mortal. Debe sospecharse de 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 del 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 Leponex debe interrumpirse rápidamente y remitir al paciente inmediatamente al cardiólogo.

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

Los pacientes con miocarditis o cardiomiopatía inducidas por clozapina no deben ser reexpuestos a Leponex.

Infarto de miocardio

Se han descrito casos postcomercialización de **infarto de miocardio** incluyendo casos mortales. 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 cardiovasculares

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en la 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 Leponex puede estar asociado con **tromboembolismo**, deberá 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 Leponex deben identificarse todos los riesgos potenciales de TEV y deben tomarse medidas preventivas.

Crisis epilépticas

Los pacientes con antecedentes de epilepsia deben ser estrechamente observados durante el tratamiento con Leponex 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 anticonvulsivo.

Efectos anticolinérgicos

Leponex posee actividad anticolinérgica, que puede producir diversos efectos adversos en todo el cuerpo. Se recomienda una supervisión cuidadosa si el paciente presenta **hipertrofia de próstata** y **glaucoma de ángulo estrecho**. Debido probablemente a sus propiedades anticolinérgicas, Leponex se ha asociado con diversos grados de **alteraciones de la peristalsis intestinal**, desde **estreñimiento** a **obstrucción intestinal**, **impactación 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 en la parte inferior del abdomen, ya que pueden exacerbar la situación. Es de vital importancia diagnosticar y tratar adecuadamente el estreñimiento.

Fiebre

Durante el tratamiento con Leponex 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 delRAN. 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 Leponex de forma inmediata y tomar las medidas médicas apropiadas.

Caídas

Leponex 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 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 Leponex, alteraciones metabólicas que pueden aumentar el riesgo cardiovascular y cerebrovascular. Tales cambios pueden incluir hiperglucemia, dislipidemia 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

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

Durante el tratamiento con clozapina se ha comunicado, en raras ocasiones, alteración de la tolerancia a la glucosa y/o desarrollo o exacerbación de 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 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 algún empeoramiento. 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 sangre 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 sangre 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.

Dislipidemia
Se han observado alteraciones no deseadas de los niveles lipídicos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluido Leponex. 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 Leponex. 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 con la recurrencia de los síntomas psicóticos y síntomas relacionados con el efecto rebote de tipo colinérgico como sudoración excesiva, cefaleas, náuseas, vómitos y diarrea.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática
Los pacientes con trastornos hepáticos previos pueden recibir Leponex 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 Leponex. Si el incremento de niveles es clínicamente relevante (más de tres veces el límite superior normal) o si aparecen síntomas de ictericia, el tratamiento con Leponex 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 dichos casos, la función hepática debe monitorizarse estrechamente tras la reinstauración del tratamiento con Leponex.

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

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

Durante el tratamiento con Leponex 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 Leponex, tales como retención urinaria y estreñimiento.

Incremento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia:
Los datos de dos 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.
Leponex no está autorizado para el tratamiento de los trastornos de la conducta asociados a demencia.

Este medicamento contiene lactosa.

Los pacientes con intolerancia hederitaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorcion de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Contraindicaciones del uso concomitante
No deben utilizarse concomitantemente con Leponex 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 Leponex, ya que no pueden ser eliminados rápidamente del organismo en situaciones en las que pueda ser necesario, p. ej., neutropenia (ver sección 4.3).

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

Precauciones que incluyen ajuste de dosis
Leponex 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 Leponex 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 paro cardíaco y/o respiratorio. Se desconoce si el colapso cardíaco o respiratorio pueda 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, Leponex puede reducir el efecto hipertensor de la norepinefrina u otros fármacos, predominantemente alfa-adrenérgicos, y revertir el efecto presor de la epinefrina.

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

La administración concomitante de sustancias conocidas como inhibidoras de la actividad de algunas de las isoenzimas del citocromo P450 puede aumentar los niveles 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 CYP1A2 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 CYP2D6 y consecuentemente es menos probable una interacción farmacocinética relevante con clozapina. De forma similar, las interacciones farmacocinéticas con inhibidores del CYP3A4 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 CYP1A2, CYP3A4 y CYP2C19. 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 las enzimas del citocromo P450 pueden disminuir los niveles plasmáticos de clozapina, lo que puede llevar a una disminución de su eficacia. Sustancias conocidas como inductoras de la actividad de las enzimas del citocromo P450 y de las 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

El uso concomitante de litio u otros agentes activos del SNC pueden aumentar el riesgo de aparición de síndrome neuroléptico maligno (SNM).

Se han descrito casos raros pero graves de crisis epilépticas, incluso 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 clozapina-inducida. 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 las isoenzimas del citocromo P450. No se han observado hasta la fecha interacciones clínicamente relevantes con antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas y antiarrítmicos tipo 1_C, fármacos todos ellos con afinidad por el citocromo P450 2D6.

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

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

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

Tabla 4: Referencia a las interacciones farmacológicas más relevantes con Leponex

Medicamento	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.	Leponex **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 paro cardíaco y/o respiratorio.	A pesar de que es raro, se recomienda precaución cuando se usen estos agentes juntos. Las notificaciones sugieren que la depresión y el colapso respiratorios es más probable que aparezcan al inicio del tratamiento con esta combinación o cuando Leponex se añade a un tratamiento ya establecido con benzodiazepinas.
Anticolinérgicos	Leponex potencia la acción de estos agentes por adición de actividad anticolinérgica.	Observar al paciente por si aparecen efectos adversos anticolinérgicos como estreñimiento, especialmente cuando se utiliza para ayudar a controlar la hipersalivación.
Antihipertensivos	Leponex pueden potenciar el efecto hipotensor de estos agentes debido a que antagoniza sus efectos simpaticomiméticos.	Se recomienda precaución si se utiliza Leponex de forma concomitante con fármacos antihipertensores. Debe advertirse a los pacientes del riesgo de hipotensión, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis.
Alcohol, IMAO, 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 Leponex en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC. Advertir a los pacientes de los posibles efectos sedantes aditivos y recomendar no conducir ni manejar maquinaria.
Sustancia con elevada unión a proteínas (p. ej., warfarina, digoxina)	Leponex puede provocar un aumento en las concentraciones plasmáticas de estas sustancias debido al desplazamiento de las	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.

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

	proteínas plasmáticas.	
Fenitoína	La adición de fenitoína al tratamiento con Leponex 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 el CYP1A2 (p. ej., omeprazol)	El uso concomitante puede disminuir los niveles de clozapina.	Debe considerarse el potencial para reducir 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 CYP2C19 puede ser mínima.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen solo 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 embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Se recomienda precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo Leponex) durante el tercer trimestre del 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 trastorno alimentario. Por consiguiente, los recién nacidos que han sido expuestos a antipsicóticos deben ser monitorizados cuidadosamente.

Lactancia

Los estudios en animales sugieren que clozapina se excreta a través de la leche materna y tiene efecto en el lactante; por ello las madres que reciban Leponex no deben amamantar a sus hijos.

Fertilidad

Los limitados datos sobre los efectos de la clozapina sobre la fertilidad en humanos de los que se dispone no son concluyentes. En ratas macho y hembra, la clozapina no afectó a la fertilidad cuando se administró a

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

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 Leponex. 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 Leponex 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 la 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.

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 puedan estar relacionados de forma razonable con clozapina. Los efectos adversos más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento 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 Leponex. Aunque resulta generalmente reversible al retirar el fármaco, la agranulocitosis puede llevar a contraer una sepsis y provocar 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 se resume la incidencia estimada de agranulocitosis para cada periodo de tratamiento con Leponex.

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

Tabla 5: Incidencia estimada de agranulocitosis[1]

Periodo de tratamiento	Incidencia de agranulocitosis por 100 000 personas-semana[2] de observación
Semana 0 a 18	32,0
Semana 19 a 52	2,3
Semana 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 y 2001.

[2] Persona-tiempo es la suma de las unidades de tiempo individuales que los pacientes en el registro estuvieron expuestos a Leponex 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*1 000 = 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 Leponex sin antecedentes previos de hiperglucemia. Los niveles de glucosa se normalizan en la mayoría de los pacientes tras la interrupción del tratamiento con Leponex 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 dependientes, se han documentado también casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso

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

Leponex 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 los pacientes con epilepsia preexistente. 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 anticonvulsivos. En casos raros, pacientes tratados con Leponex pueden sufrir delirio.

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

Trastornos cardíacos

Puede presentarse taquicardia e hipotensión ortostática con o sin síncope, especialmente en las primeras semanas de tratamiento. La prevalencia y la severidad de la hipotensión están influidas por la tasa y la magnitud de la titulación de la dosis. Se han comunicado casos con Leponex de colapso circulatorio como

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

resultado de la hipotensión profunda, en particular relacionado con una titulación agresiva, con posibles complicaciones graves de paro cardíaco o respiratorio.

Una minoría de los pacientes tratados con Leponex experimentó 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 tratamiento con Leponex. Los casos de cardiomiopatía aparecieron generalmente en fases más tardías del tratamiento.

En algunos casos de miocarditis (aproximadamente el 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 Leponex.

Trastornos vasculares
Raramente se han descrito casos raros de tromboembolismo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Muy raramente, se ha producido depresión o paro respiratorio con o sin colapso circulatorio (ver secciones 4.4 y 4.5).

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentemente se ha observado estreñimiento e hipersalivación y frecuentemente náuseas y vómitos. Muy raramente puede producirse íleo paralítico (ver sección 4.4.). En raras ocasiones, se ha asociado el tratamiento con Leponex 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 las enzimas hepáticas y raramente hepatitis e ictericia colestásica. Se ha comunicado muy raramente necrosis hepática fulminante. Si se desarrolla ictericia, debe interrumpirse el tratamiento con Leponex (ver sección 4.4.). En casos raros, se ha comunicado pancreatitis aguda.

Trastornos renales y urinarios
Se han comunicado casos aislados de nefritis intersticial aguda asociada al tratamiento con Leponex.

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Se han recibido casos muy raros de priapismo.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración
Se han comunicado casos de síndrome neuroléptico maligno (SNM) en pacientes en tratamiento con Leponex solo o en combinación con litio u otros fármacos activos sobre el SNC.

Se han descrito reacciones agudas por retirada (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas:

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas recogidas a través de la notificación espontánea y durante los ensayos clínicos.

Tabla 6: Estimación de frecuencia de reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de ensayos clínicos

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	
Frecuencia no conocida	Sepsis*
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluido quistes y polípos)	
No conocidas:	Malignicidad hematológica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	

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

Frecuentes	Leucopenia/disminución del recuento de leucocitos/neutropenia, eosinofilia, leucocitosis
Poco frecuentes	Agranulocitosis
Raros	Anemia
Muy raros	Trombocitopenia, trombocitemia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Angioedema*, vasculitis leucocitoclástica*, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*
Trastornos endocrinos	
Frecuencia no conocida	Pseudofeocromocitoma*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento de peso
Raros	Diabetes mellitus, alteración de la tolerancia a la glucosa, obesidad*
Muy raros	Coma hiperosmolar, cetoacidosis, hiperglucemia grave, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Disartria
Poco frecuentes	Disfemia
Raros	Agitación, inquietud
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Somnolencia/sedación, mareo
Frecuentes	Crisis epilépticas/convulsiones/sacudidas mioclónicas, síntomas extrapiramidales, acatisia, temblor, rigidez, cefalea
Poco frecuentes	Síndrome neuroléptico maligno
Raros	Confusión, delirio
Muy raros	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 cardíacos	
Muy frecuentes	Taquicardia
Frecuentes	Cambios en el ECG
Raros	Colapso circulatorio, arritmias, miocarditis, pericarditis/derrame pericárdico
Muy raros	Cardiomiopatía, paro cardíaco
Frecuencia no conocida	Infarto de miocardio*,**, miocarditis*,**, dolor torácico/angina de pecho*, fibrilación auricular*, palpitaciones*, insuficiencia de la válvula mitral asociada con la cardiomiopatía* relacionada con el uso de clozapina
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Síncope, hipotensión postural, hipertensión
Raros	Tromboembolismo
Frecuencia no conocida	Hipotensión*, tromboembolia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raros	Aspiración de alimentos ingeridos, neumonía e infección de las vías respiratorias inferiores que pueden ser mortales, síndrome de la apnea del sueño*
Muy raros	Depresión respiratoria/paro respiratorio
Frecuencia no conocida	Derrame pleural*, congestión nasal*
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estreñimiento, hipersalivación

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

Frecuentes	Náuseas, vómitos, anorexia, sequedad de boca
Raros	Disfagia
Muy raros	Obstrucción intestinal/íleo paralítico/impactación fecal, agrandamiento de la glándula parótida
Frecuencia no conocida	Megacolon*,**, isquemia/infarto intestinal*,**, necrosis intestinal*,**, ulceración intestinal*,**, perforación intestinal*,**, diarrea*, malestar abdominal/ardor de estómago/dispepsia*, colitis*, apendicitis***
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Enzimas hepáticas aumentadas
Raros	Pancreatitis, hepatitis, ictericia colestásica
Muy raros	Necrosis hepática fulminante
Frecuencia no conocida	Esteatosis hepática*, necrosis hepática*, hepatotoxicidad*, fibrosis hepática*, cirrosis hepática*, trastornos hepáticos incluyendo acontecimientos hepáticos con consecuencias potencialmente mortales, tales como daño hepático (colestasis hepática y mixta), fallo hepático que podría ser mortal y trasplante hepático*.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raros	Reacciones cutáneas
Frecuencia no conocida	Trastorno 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	
Frecuentes	Retención urinaria, incontinencia urinaria
Muy raros	Nefritis tubulointersticial
Frecuencia no conocida	Fallo renal*, enuresis nocturna*
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	
Frecuencia no conocida	Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Muy raros	Priapismo
Frecuencia no conocida	Eyaculación retrógrada*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Hipertermia benigna, trastornos de la sudoración/regulación de la temperatura, fiebre, fatiga
Muy raros	Muerte súbita de causa desconocida
Frecuencia no conocida	Poliserositis*
Exploraciones complementarias	
Raros	CPK elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Poco frecuentes	Caídas (asociadas a ataques epilépticos inducidos por clozapina, somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial)*

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Malignidad hematológica (HM)

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

Los estudios epidemiológicos han demostrado una asociación acumulativa dependiente de la dosis y del tiempo entre la clozapina y la malignidad hematológica. En un estudio de cohorte amplio, el riesgo absoluto de desarrollar una malignidad hematológica fue de 61 casos por cada 100.000 persona-año entre los pacientes tratados con clozapina, frente a 41 casos por cada 100.000 persona-año en aquellos que recibieron otros antipsicóticos, lo que corresponde al 0,7% en usuarios de clozapina frente al 0,5% en el otro grupo, durante un seguimiento medio de 12,3 años. Una exposición acumulada alta a clozapina se asoció con una razón de probabilidades ajustada (AOR) de 3,35 (IC 95%: 2,22–5,05), y una duración del tratamiento ≥5 años con una AOR de 2,94 (IC 95%: 2,07–4,17). También se observó una relación dosis-respuesta acumulada para el linfoma, con un AOR de 4,06 (IC 95%: 2,60–6,33) al mismo umbral acumulado de dosis. No se sabe hasta qué punto la monitorización hematológica de los pacientes tratados con clozapina puede contribuir a estas estimaciones.

Se han observado casos muy raros de taquicardia ventricular y QT prolongado 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: https://www.notificaram.es..

4.9. Sobredosis

En casos de sobredosis agudas intencionadas o accidentales con Leponex, 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 sobredosis superiores a 10.000 mg. Sin embargo, en algunos adultos, principalmente en aquellos no expuestos previamente a Leponex, la ingestión de dosis de tan solo 400 mg provocó estados comatosos potencialmente mortales y un caso de muerte. En niños pequeños, la ingesta de 50 mg a 200 mg provocó sedación profunda o coma sin llegar a ser letal.

Signos y síntomas

Somnolencia, letargia, 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 Leponex.

Durante las primeras 6 horas tras la ingestión del fármaco, deberá realizarse un lavado gástrico y/o la administración de carbón activado. La diálisis peritoneal y la hemodiálisis no son muy efectivas. Tratamiento sintomático bajo monitorización cardíaca continua, vigilancia de la respiración, monitorización de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. El uso de epinefrina deberá evitarse en el tratamiento de la hipotensión debido a la posibilidad de un efecto paradójico (efecto inverso) al de la epinefrina.

Es necesaria una estrecha supervisión médica durante al menos 5 días debido a la posibilidad de reacciones retardadas.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos; Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas, código ATC: N05A H02

Mecanismo de acción
Leponex ha demostrado ser un fármaco antipsicótico diferente de los antipsicóticos clásicos. En estudios farmacológicos, Leponex no induce catalepsia ni inhibe el comportamiento estereotipado inducido por anfetamina o apomorfina. Posee una acción bloqueante débil sobre los receptores dopaminérgicos (D_1, D_2, D_3 y D_5), pero muestra potentes efectos sobre el receptor D_4.

Efectos farmacodinámicos
Leponex tiene un potente efecto anti-alfa-adrenérgico, anticolinérgico, antihistamínico y de disminución del nivel de vigilia. También ha demostrado poseer propiedades antiserotoninérgicas.

Eficacia clínica y seguridad
Clínicamente, Leponex produce una rápida y notable sedación y posee un potente efecto antipsicótico en pacientes esquizofrénicos resistentes a otros tratamientos. En estos casos, Leponex 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, Leponex produce menos reacciones extrapiramidales mayores, tales como distonía aguda, efectos adversos de tipo parkinsoniano y acatisia. En contraste con los antipsicóticos clásicos, Leponex no produce aumento de los niveles de prolactina o los aumenta mínimamente evitando así efectos adversos tales como ginecomastia, amenorrea, galactorrea e impotencia.

Una reacción adversa potencialmente grave del tratamiento con Leponex es la granulocitopenia y agranulocitosis con una incidencia estimada del 3 % y 0,7 % respectivamente. Teniendo en cuenta este riesgo, el uso de Leponex 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 Leponex administrado por vía oral es del 90-95 %; los alimentos no influyen en la velocidad ni en el grado de absorción.

Leponex está sometido a un metabolismo de primer paso moderado, lo que se traduce en una biodisponibilidad absoluta del 50-60 %.

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

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. Leponex se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 95 %.

Metabolismo o biotransformación
Leponex 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 a 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 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.
Solamente se detectan trazas de principio activo 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 desde 37,5 mg hasta 75 mg 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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de 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

Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra
Povidona K30
Talco
Almidón de maíz
Lactosa monohidrato

6.2. Incompatibilidades

No procede.

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

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PE/PVdC-aluminio.
Tamaños de envases: 20, 30, 40, 50 y 100 comprimidos.

Blíster unidosis perforado de PVC/PE/PVdC-aluminio.
Tamaños de envases: 20 × 1, 30 × 1, 40 × 1, 50 × 1 y 100 × 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.232

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

Abril 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2026

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

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) https://www.aemps.gob.es/

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