

**Modificaciones de la información de los medicamentos autorizados por
procedimiento nacional que contienen:**

CLOZAPINA

Fecha de publicación: 19.08.2025

Tipo de variación:

- **Procedimiento nacional/reconocimiento mutuo/descentralizado.-**
 - PSUSA: C.I.3.a (IAin)
 - **SEÑAL: C.I.z (IAin)**
 - PSUFU/otra información derivada de PSUSA: IB (C.I.3.z)

NOTA:

En el caso en que los textos a modificar deban adaptarse y no sean de aplicación directa, o sean medicamentos autorizados por RM/DC para los que no se hayan publicado todavía las traducciones en todos los idiomas, la variación será tipo IB (C.I.3.z-PSUSA/C.I.z-SEÑALES).

Si el CMDh emite recomendaciones específicas a este respecto, *se seguirán las mismas*.

En caso de duda, para más información, consultar CMDh/132/2009/Rev.49, o futuras actualizaciones.

Fecha de implementación*: 19.11.2025

La variación deberá presentarse sobre la ficha técnica y prospecto actualmente autorizados y no podrán incluirse otras modificaciones de formato o contenido de la ficha técnica y prospecto que las indicadas a continuación.

Solo se admite adaptación a QRD en las variaciones tipo IB; en las variaciones IAin, no se admiten cambios por QRD salvo los indicados en la nota publicada por el CMDh REF: CMDh/345/2016 y sus futuras actualizaciones.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del medicamento
(el texto nuevo que se debe añadir a la información sobre el medicamento aparece subrayado. El texto actual que se debe suprimir aparece ~~tachado~~)

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

[...]

[Nombre del producto] 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 leucocitos (~~recuento leucocitario $\geq 3\ 500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$) y recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 2\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$),~~ y de neutrófilos (recuento absoluto de neutrófilos; RAN) $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) en la población general y $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) en pacientes con neutropenia étnica benigna (NEB) confirmada, y
- a los que se pueda realizar regularmente ~~recuentos leucocitarios y~~ 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. e.j., 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. Los controles deben continuar durante todo el tratamiento y durante 4 semanas tras la interrupción completa de [nombre del producto] (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 [nombre del producto] 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 prueba de infección que pueda ser indicativa de neutropenia.

[Nombre del producto] debe dispensarse bajo estricto control médico de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

[...]

4.2 Posología y forma de administración

[...]

El inicio del tratamiento con [nombre del producto] deberá limitarse a aquellos pacientes con ~~recuento leucocitario $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$)~~ y un RAN $\geq 15\,200/\text{mm}^3$ ($1,52,0 \times 10^9/\text{l}$) dentro de los límites normales estandarizados.

[...]

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Agranulocitosis

[Nombre del producto] 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 los recuentos leucocitarios y~~ de los RAN. Las siguientes medidas de precaución son, por tanto, obligatorias y deberán realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Debido a los riesgos asociados con [nombre del producto], su uso está limitado a pacientes en los que el tratamiento esté indicado como se especifica en la sección 4.1 (Indicaciones terapéuticas) y:

- que hayan tenido inicialmente ~~un recuento de leucocitos normal (recuento leucocitario $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$), y RAN $\geq 2\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$), y unos valores normales de neutrófilos (recuento absoluto de neutrófilos; RAN) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) en la población general y $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) en pacientes con neutropenia étnica benigna (NEB) confirmada,~~ y
- a los que se pueda realizar ~~regularmente recuentos leucocitarios y RAN~~ semanalmente durante las primeras 18 semanas ~~y como mínimo a intervalos de 4 semanas posteriormente. Los controles han de continuar durante todo el tratamiento y durante 4 semanas tras la interrupción completa del [nombre del producto] 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 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 [nombre del producto] es obligada si ~~el recuento leucocitario es menor de $3\ 000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$)~~ o el RAN es menor de $1\ 0500/\text{mm}^3$ ($1,05 \times 10^9/\text{l}$) en cualquier momento durante el tratamiento con [nombre del producto].

Los pacientes a los que se les haya interrumpido el tratamiento con [nombre del producto] como resultado de alteraciones ~~en el recuento leucocitario~~ o en el RAN no deberán volver a estar expuestos a [nombre del producto].

En cada visita debe recordarse al paciente en tratamiento con [nombre del producto] 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.

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

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

Control ~~del recuento leucocitario y~~ del RAN

Antes de iniciar el tratamiento con [nombre del producto] debe obtenerse ~~un recuento leucocitario y una~~ fórmula leucocitaria, en los 10 días previos, para asegurar que solamente reciban [nombre del producto] los pacientes con ~~recuento leucocitario normal y un RAN normal (recuento leucocitario $\geq 3\ 500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$))~~ y un RAN $\geq 2\ 01\ 500/\text{mm}^3$ ($1,52,0 \times 10^9/\text{l}$). Después del inicio del tratamiento con [nombre del producto], debe realizarse y monitorizarse semanalmente ~~el recuento leucocitario y~~ el RAN, durante las primeras 18 semanas y a continuación, ~~al menos a intervalos de cuatro semanas~~ 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 [nombre del producto] o hasta que se haya producido la recuperación hematológica (ver «~~Recuento leucocitario o 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 ~~un recuento leucocitario y~~ una fórmula leucocitaria si se producen signos o síntomas de infección.

~~Recuento leucocitario o RAN bajo~~

Si durante el tratamiento con [nombre del producto], ~~el recuento leucocitario disminuye entre 3 500/mm³ (3,5 x 10⁹/l) y 3 000/mm³ (3,0 x 10⁹/l) o el RAN disminuye entre 2 01 500/mm³ (1,52,0 x 10⁹/l) y 1 51 000/mm³ (1,01,5 x 10⁹/l), se realizarán controles hematológicos al menos 2 veces a la semana hasta que el ~~recuento leucocitario y el RAN~~ se normalice al menos dentro del rango de ~~3 000-3 500/mm³ (3,0-3,5 x 10⁹/l) y 1 51 000-2 01 500/mm³ (1,05-1,52,0 x 10⁹/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 [nombre del producto] si ~~el recuento leucocitario es inferior a 3 000/mm³ (3,0 x 10⁹/l) o el RAN es menor de 1 51 000/mm³ (1,05 x 10⁹/l) durante el tratamiento con [nombre del producto].~~

Se deberán realizar entonces diariamente ~~recuentos leucocitarios y~~ 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 hematológicos realizando dos recuentos hemáticos dos días consecutivos; sin embargo, se interrumpirá el tratamiento con [nombre del producto] tras el primer recuento.

Tras la interrupción del tratamiento con [nombre del producto], se requiere una evaluación hematológico hasta que se produzca la normalización de los valores hemáticos.

Tabla 1. Medidas que deben adoptarse con [nombre del producto] en función de los valores del RAN en la población general

Recuento hematológico		Acción requerida
Recuento leucocitario/mm ³ (/l)	RAN/mm ³ (/l)	
≥ 3.500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	$\geq 1.52.000$ ($\geq 12,50 \times 10^9$)	Continuar el tratamiento con [nombre del producto]
$3.000-3.500$ ($3,0 \times 10^9$- $3,5 \times 10^9$)	$1.0500-1.52000$ ($1,05 \times 10^9$- $12,50 \times 10^9$)	Continuar el tratamiento con [nombre del producto], obtener muestras de sangre dos veces por semana hasta que los recuentos se estabilicen o aumenten <u>y después mensualmente a partir de la estabilización o la resolución.</u>
< 3.000 ($< 3,0 \times 10^9$)	< 1.0500 ($< 1,05 \times 10^9$)	Interrumpir inmediatamente el tratamiento con [nombre del producto], obtener muestras de sangre a diario hasta que se resuelva la anomalía hematológica, controlar una posible infección. No volver a exponer al paciente.

Si se ha suspendido el tratamiento con [nombre del producto] y ~~se produce un descenso posterior del recuento leucocitario por debajo de $2.000/\text{mm}^3$~~

~~($2,0 \times 10^9/l$)~~ o el RAN desciende por debajo de $1.000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/l$), 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 $\geq 1.000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/l$). Si el RAN está entre 500 y $999/\text{mm}^3$ ($0,5-0,9 \times 10^9/l$), se deben realizar controles dos veces a la semana. Se debe interrumpir el tratamiento con clozapina si el RAN desciende por debajo de $500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/l$).

Tabla 2. Medidas que deben adoptarse con [nombre del producto] en función de los valores del RAN en los pacientes con NEB

<u>RAN/mm³ (/l)</u>	<u>Acción requerida</u>
<u>≥ 1 000 (≥ 1,0 x 10⁹)</u>	<u>Continuar el tratamiento con [nombre del producto]</u>
<u>500-999 (0,5 x 10⁹-0,9 x 10⁹)</u>	<u>Continuar el tratamiento con [nombre del producto], 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.</u>
<u>< 500 (< 0,5 x 10⁹)</u>	<u>Interrumpir inmediatamente el tratamiento con [nombre del producto], obtener muestras de sangre a diario hasta que se resuelva la anomalía hematológica, controlar una posible infección. No volver a exponer al paciente.</u>

Interrupción del tratamiento por razones hematológicas

Los pacientes a los que se les haya interrumpido el tratamiento con [nombre del producto] como resultado de alteraciones ~~en el recuento leucocitario o~~ en el RAN (véase más arriba) no deberán volver a estar expuestos a [nombre del producto].

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 ~~en el futuro~~. 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 [nombre del producto] durante más de ~~18 semanas~~ 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.

A los pacientes que hayan recibido tratamiento con [nombre del producto] 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 leucocitario~~ y 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 [nombre del producto] 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 [nombre del producto].

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

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

			<u>18 semanas de tratamiento, después mensualmente y volver a ajustar la dosis.</u>
--	--	--	---

Otras precauciones

[...]

Fiebre

Durante el tratamiento con [nombre del producto] los pacientes pueden experimentar elevaciones de temperatura transitorias por encima de los 38 °C con una mayor frecuencia durante las 3 primeras semanas de tratamiento. Esta fiebre es generalmente benigna. En ocasiones, puede ir asociada con un aumento o descenso del ~~recuento leucocitario~~ 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 [nombre del producto] de forma inmediata y tomar las medidas médicas apropiadas.

[...]

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

[...]

Otros

[...]

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. Si es necesario el uso concomitante de clozapina y ácido valproico, se requieren controles exhaustivos.

[...]

4.8 Reacciones adversas

[...]

Sangre y sistema linfático

El desarrollo de granulocitopenia y agranulocitosis es un riesgo inherente al tratamiento con [nombre del producto]. 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 ~~recuento leucocitario~~ RAN (ver sección 4.4).

[...]

PROSPECTO

1. Qué necesita saber antes de empezar a tomar <nombre del producto>

[...]

Exámenes médicos y análisis de sangre

Antes de empezar el tratamiento con [nombre del producto], su médico le preguntará acerca de su historial médico y le hará un análisis de sangre para asegurarse que el recuento de sus glóbulos blancos es normal. Es importante conocer esto, ya que su cuerpo necesita disponer de glóbulos blancos para hacer frente a infecciones.

Asegúrese de que le realizan análisis sanguíneos de forma regular antes de empezar el tratamiento, durante el tratamiento y después de finalizar el tratamiento con [nombre del producto].

- Su médico le informará exactamente de cuándo y dónde le realizarán estos análisis. Solo puede tomar [nombre del producto] si tiene un recuento sanguíneo normal.

- [Nombre del producto] puede provocar una disminución grave de glóbulos blancos de su sangre (agranulocitosis). Solo con un análisis de sangre regular su médico puede saber si presenta riesgo de desarrollar agranulocitosis (ver sección 4).

- Los análisis de sangre deben hacerse semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento y después, al menos una vez al mes durante las 34 semanas siguientes.

- Al cabo de 12 meses de tratamiento, se deben realizar análisis de sangre cada 12 semanas durante un año, y después anualmente, si no se detecta una disminución del número de glóbulos blancos en la sangre.



- Si hay una disminución del número de glóbulos blancos, deberá suspender el tratamiento con [nombre del producto] inmediatamente. Sus glóbulos blancos deberán volver a los valores normales.

- Deberá realizarse análisis de sangre durante 4 semanas después de finalizar el tratamiento con [nombre del producto] en caso de suspensión completa del tratamiento por motivos hematológicos (es decir, agranulocitosis) o en caso de una duración de los controles < 2 años o en presencia de antecedentes de neutropenia que no hayan motivado la interrupción del tratamiento.

[...]

La Información relativa a medicamentos centralizados se encuentra en el siguiente link:
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm