

¿Tenés dudas? HACÉ UNA CONSULTA ONLINE GRATIS CON UN MÉDICO

HACER VIDEOLLAMADA

Recibi atención médica calificada e inmediata por videollamada



AUSPICIADO POR



Citaton® Clozapina 25mg – 100mg Comprimidos

ADMINISTRACION EXCLUSIVA BAJO MONITOREO HEMATOLOGICO
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de 25 mg contiene: Clozapina 25 mg.

Excipientes: Silíce Coloidal; Almidón de maíz; Talco; Vaselina Líquida; Lactosa; Estearato de Magnesio; Rojo Punzo 4R; PVP K-30.

Cada comprimido de 100 mg contiene: Clozapina 100 mg.

Excipientes: Silíce Coloidal; Almidón de maíz; Talco; Vaselina Líquida; Lactosa; Estearato de Magnesio; PVP K-30; Azul Patente.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

La CLOZAPINA está clasificada como una droga antipsicótica atípica por su perfil de unión a los receptores de la dopamina y sus efectos sobre varios comportamientos mediados por la dopamina difieren de los exhibidos por la mayoría de las drogas antipsicóticas típicas. En particular, aunque la CLOZAPINA interfiere con la unión de la dopamina en los receptores D1, D2, D3 y D5, presenta gran afinidad con el receptor D4, no induce catalepsia ni inhibe la estereotipia inducida por apomorfina. Esta evidencia, que concuerda con el punto de vista que la CLOZAPINA es más activa en los receptores límbicos que en los estriados de la dopamina, puede explicar la relativa carencia de efectos colaterales extrapiramidales que presenta la droga. La CLOZAPINA también actúa como un antagonista en los receptores adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos y serotoninérgicos.

FARMACOCINÉTICA:

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN:

En el hombre, los comprimidos de 25 mg y 100 mg presenta similar biodisponibilidad con relación a una solución de CLOZAPINA. Después de una dosis de 100 mg dos veces al día, la concentración promedio estable pico en plasma fue de 319 ng/ml (rango: 102-771 ng/ml), presentándose a las 2,5 horas (rango: 1-6 horas) después de la dosis. La concentración promedio estable mínima fue de 122 ng/ml (rango: 41-343 ng/ml), después de una dosis de 100 mg dos veces al día. La comida no parece afectar la biodisponibilidad sistémica de la CLOZAPINA. Por lo tanto, la droga puede ser administrada con o sin comida.

La CLOZAPINA se une aproximadamente en un 95% a las proteínas del suero. La interacción entre CLOZAPINA y otras drogas que se unen fuertemente a las proteínas no han sido completamente evaluadas pero puede ser de importancia clínica (Ver Precauciones - Interacciones medicamentosas).

La CLOZAPINA es casi completamente metabolizada antes de ser excretada y solo pequeñas cantidades de droga sin cambios son detectadas en la orina y heces. Aproximadamente el 50% de la dosis administrada es excretada en la orina y el 30% en la heces. Tanto en orina como en heces fueron detectados los derivados desmetilados, hidroxilados y N-óxido. Las pruebas farmacológicas han demostrado que el metabolito desmetilado tiene solo limitada actividad, mientras que los derivados hidroxilado y N-óxido son inactivos.

La vida media de eliminación promedio de CLOZAPINA después de una sola dosis de 75 mg fue de 8 horas (rango 4-12 horas), en comparación con una vida media de eliminación promedio, después de alcanzar estabilidad con una dosis de 100 mg 2 veces al día, de 12 horas (rango 4-66 horas). Una comparación de la administración de dosis simples y múltiples de CLOZAPINA demostró que la vida media de eliminación aumentaba significativamente después de dosis múltiples con relación a los datos obtenidos después de la administración de dosis simples, sugiriendo la posibilidad de una farmacocinética dosis-dependiente. No obstante, a niveles estables, fueron observados cambios linealmente proporcionales a las dosis con respecto al AUC (área bajo la curva), y a concentraciones de CLOZAPINA en plasma pico y mínimas, después de la administración de 37,5 mg, 75 mg y 150 mg dos veces al día.

FARMACOLOGÍA HUMANA:

Contrariamente a la mayoría de las drogas antipsicóticas típicas, la terapia con CLOZAPINA produce escasa o ninguna elevación de la prolactina.

Como ocurre con la mayoría de las drogas antipsicóticas típicas, los estudios electroencefalográficos clínicos han demostrado que la CLOZAPINA aumenta la actividad delta y teta y entelece las frecuencias alfa dominantes. Se observa un aumento de la sincronización y también pueden desarrollarse actividad de ondas agudas y complejos de picos y ondas. En raras ocasiones los pacientes pueden reportar una intensificación de la actividad del sueño durante la terapia con la droga. El sueño REM aumenta en un 85% del tiempo de sueño total. En estos pacientes, el comienzo del sueño REM ocurre casi inmediatamente después de quedarse dormidos.

INDICACIONES

La utilización de la CLOZAPINA está indicada en el manejo de pacientes con enfermedades esquizofrénicas severas que no han presentado una respuesta adecuada al tratamiento con drogas antipsicóticas comunes.

Debido a los riesgos significativos de agranulocitosis y a convulsiones asociadas con el uso del producto, este deberá ser utilizado únicamente en pacientes que no presentaron respuesta adecuada a drogas antipsicóticas standard, debido tanto a una respuesta inadecuada o a la inhabilidad de llegar a una dosis efectiva sin provocar efectos adversos intolerables. (Ver ADVERTENCIAS).

La eficacia de la CLOZAPINA en el tratamiento de la esquizofrenia resistente fue demostrada en un estudio de seis semanas de duración comparándola con la clorpromazina. De igual modo, debido a los significativos riesgos de agranulocitosis y a las convulsiones presentes como a los riesgos continuos durante el tratamiento, los pacientes con terapia prolongados que no presenten una respuesta clínica aceptable, deberán interrumpirlas. Además, aquellos que necesiten un tratamiento continuo y que presenten respuestas clínicas beneficiosas deberán ser periódicamente reevaluados.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Se deberán adaptar la dosis a cada paciente, debiéndose administrar la dosis eficaz inferior. Se recomiendan las siguientes dosis:

DOSES INICIALES:

Es recomendable el inicio del tratamiento con CLOZAPINA, con mitad de un comprimido de 25 mg (12.5 mg) una o dos veces por día y aumentar progresivamente entre 25-50 mg/día, en caso de buena tolerancia, se continuara elevando la dosis hasta 300-450 mg/día, al finalizar la segunda semana. Los subsiguientes aumentos de dosis, se deberán realizar en no más de una o dos oportunidades por semana, teniendo la precaución de no exceder los 100 mg en cada aumento. La dosificación final deberá realizarse con cuidado teniendo en cuenta que un esquema fraccionado de dosis es conveniente para minimizar los riesgos de hipotensión, convulsiones y sedación.

AJUSTE TERAPÉUTICO DE LA DOSIS:

La dosis final deberá ser un adecuado equilibrio entre efecto terapéutico y tolerancia por parte del paciente. Mientras que algunos pacientes responden a dosis entre 300 y 600 mg diarios, otros pacientes necesitan dosis entre 600 y 900 mg diarios para obtener una respuesta aceptable.

Por el riesgo de presentar efectos adversos como convulsiones, al administrar dosis altas, los pacientes deberán aumentar la dosis iniciales del tratamiento en forma lenta y programada, a fin de permitir un tiempo de respuesta adecuado a cada dosificación.

La dosis no debe exceder los 900 mg / día.

Dado las complicaciones hematológicas (agranulocitosis) y convulsiones, que pudieran aparecer durante el tratamiento con CLOZAPINA, debe discontinuarse todo tratamiento que no produzca un adecuado efecto terapéutico.

DOSES DE MANTENIMIENTO:

Aunque la eficiencia del tratamiento de mantenimiento con CLOZAPINA en esquizofrenia está actualmente en estudio, la utilidad de continuar con un mantenimiento en el caso de otros antipsicóticos convencionales fue claramente demostrada. Es recomendable que los pacientes que han respondido a la CLOZAPINA, continúen el tratamiento, pero con un nivel inferior de dosis, para mantener la remisión. Por los efectos adversos que puede producir el uso de CLOZAPINA, es necesaria la continua evaluación del paciente a fin de considerar la necesidad o beneficio de continuar el tratamiento.

DISCONTINUACION DEL TRATAMIENTO:

Si se piensa finalizar el tratamiento con CLOZAPINA, se recomienda una reducción gradual de la dosis durante un período de 1-2 semanas. Si fuese necesaria una brusca interrupción (ej. Agranulocitosis), el paciente deberá ser observado cuidadosamente respecto a la recurrencia de síntomas psicóticos.

REINICIACION DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES QUE LO HAN DISCONTINUADO:

Si debe reiniciarse el tratamiento con CLOZAPINA, en pacientes que lo han discontinuado por un breve lapso (ej. Dos días o más), desde la última dosis, es recomendable que se retome el tratamiento con la mitad de un comprimido de 25 mg, una o dos veces por día (ver ADVERTENCIAS). Si esta dosis es bien tolerada, puede retomarse la dosis original en un escalamiento más rápido que el recomendado para los tratamiento iniciales originales. De todas maneras, un paciente que ha experimentado trastornos respiratorios o cardíacos, con la dosis inicial, pero que finalmente ha llegado a la dosis terapéutica, debe ser re-evaluado con gran cuidado, aun, si se ha discontinuado la CLOZAPINA, durante 24 horas.

Algunas precauciones adicionales deben considerarse para reiniciar prudentemente el tratamiento si bien los mecanismos por los cuales la CLOZAPINA, produce estas reacciones adversas son desconocidos. Se estima que los fenómenos adversos pueden manifestarse con mayor intensidad en el reingreso al tratamiento. Esto ocurre claramente cuando los mecanismos puestas en juego incluyen la respuesta inmune. Los pacientes que han discontinuado el tratamiento por recuentos de glóbulos blancos inferiores a 2.000 / mm³ o neutrófilos menores de 1.000 / mm³ NO deben reiniciar el tratamiento con CLOZAPINA (ver ADVERTENCIAS).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto.

No deberán ser tratados con este producto, los pacientes con desórdenes mieloproliferativos, o antecedentes de agranulocitosis o granulocitopenia severas inducidas por fármacos. No debe utilizarse la CLOZAPINA concomitantemente con otros agentes que provoquen una potencial supresión de la función de la médula ósea.

Con la mayoría de los antipsicóticos típicos, CLOZAPINA está contraindicada en situaciones de depresión severa del Sistema Nervioso Central o estado comatoso, producido por cualquier causa. CLOZAPINA está contraindicada en la epilepsia incontrolada.

La Clozapina no debe ser indicada en pacientes con insuficiencia hepática, renal o cardíaca grave.

ADVERTENCIAS

GENERALES:

Dado al riesgo significativo de agranulocitosis, esta grave complicación debe ser reservada para el uso de la CLOZAPINA en el tratamiento de la enfermedad esquizofrénica severa en pacientes en los cuales no se han evidenciados resultados aceptables con tratamientos standards aplicados en forma correcta, tanto por haber presentado toxicidad, como por no haber conseguido efectividad terapéutica. Se recomienda fuertemente que antes de iniciar tratamiento con CLOZAPINA, sean probados dos tratamientos con antipsicóticos convencionales, en dosis adecuadas y durante el tiempo correspondiente.

Los pacientes que serán tratados con CLOZAPINA, deberán realizar un recuento de leucocitos y un recuento diferencial de glóbulos blancos antes de comenzar el tratamiento.

Luego un recuento semanal los primeros seis meses.

Luego si el recuento es aceptable (mayor de 3.000 / mm³ y mayor o igual de 1.500 / mm³) mantenidos durante estos seis meses de tratamiento continuado, los recuentos podrán hacerse una vez por mes y luego semanalmente por lo menos 4 semanas luego de la discontinuación de la CLOZAPINA.

AGRANULOCITOSIS: agranulocitosis se define como un recuento absoluto de neutrófilos menor de 500 / mm³, se ha asociado con la administración de CLOZAPINA, presenta una incidencia aproximada de 1,3% acumulada por año.

Esta reacción puede ser fatal sino es detectada y tratada oportunamente.

El índice de agranulocitosis sube estadísticamente durante los primeros dos meses de tratamiento (basado en el monitoreo hematológico semanal), alcanzando el pico de frecuencia al tercer mes. Luego desciende hasta llegar a los seis meses a una incidencia del 3 / 1.000 personas / año. A pesar de este descenso, nunca la incidencia es cero. Debe destacarse que todo intento de disminuir el monitoreo según la frecuencia asignada, redunda en un aumento de los episodios de agranulocitosis.

Si un paciente está en tratamiento con CLOZAPINA, por un lapso menor a seis meses sin manifestar eventos anormales hematológicos y ocurre una interrupción de la terapia menor o igual a un mes, el paciente puede retomar el original esquema de monitoreo semanal por seis meses. Una vez completado el período de seis meses la frecuencia de recuentos de glóbulos blancos será de semana por medio. Si un paciente está en tratamiento con CLOZAPINA, por un lapso menor a seis meses sin manifestar eventos anormales hematológicos y ocurre una interrupción de la terapia mayor a un mes, el paciente deberá retomar el original esquema de monitoreo semanal hasta completar los seis meses efectivos de incorporación de CLOZAPINA. Una vez completado el período de seis meses de tratamiento activo (no teniendo en cuenta el período de interrupción) la frecuencia de recuentos de glóbulos blancos será de semana por medio como lo usual. Si antes de completar el período de seis meses, aparecen fenómenos adversos hematológicos pero pasible a retomar la CLOZAPINA (los pacientes no pueden retomar la CLOZAPINA, si el recuento de blancos es menor de 2000/mm³, o los neutrófilos menores de 1000/mm³) el paciente deberá reiniciar el período de monitoreo semanal durante seis meses. Si un paciente completa un período de seis o más meses de tratamiento con CLOZAPINA, no habiéndose detectado eventos adversos hematológicos y se produce una interrupción de un año o menos, el paciente podrá retomar con un recuento hematológico bisemanal.

Si un paciente completa un periodo de seis o más meses de tratamiento con CLOZAPINA, no habiéndose detectado eventos adversos hematológicos y se produce una interrupción mayor a un año, el paciente podrá retomar la CLOZAPINA, cursando seis meses de control semanal. Si un paciente en tratamiento con CLOZAPINA, durante seis meses o más tiempo produce luego un evento hematológico anormal pero permanece apto para reiniciar el tratamiento, el paciente deberá reincorporarse con recuentos semanales durante seis meses. Los tratamientos no podrán ser iniciados si el recuento de glóbulos blancos es inferior a 3500/mm³ o si el paciente tiene historia de desórdenes mieloproliferativos o agranulocitosis o granulocitopenia previos inducidos por tratamientos anteriores con CLOZAPINA.

Los pacientes deberán ser obstuidos para manifestar inmediatamente la aparición del aletargamiento, somnolencia, fiebre, dolor de garganta o cualquier otro signo de infección. Si luego de iniciado el tratamiento el recuento de blancos cae bajo los 3.500 / mm³ o si desciende bruscamente de la línea basal, aunque se mantengan encima de 3.500 o si se observan formas inmaduras, se deberá realizar un nuevo recuento y formula. Se entiende por descenso brusco a la caída en el recuento de 3.000 células / mm³, o un descenso acumulativo de 3.000 leucocitos o más dentro de un periodo de tres semanas. Si en los recuentos siguientes los glóbulos blancos se encuentran entre 3.000 y 3.500 / mm³ y el de neutrofilos encima de 1.500 mm³, se necesitará un recuento general y diferencial dos veces por semana.

Si el recuento total de glóbulos blancos es menor a 3000/mm³ o si el recuento de granulocitos es menor a 1500 /mm³, se deberá interrumpir la terapia y los pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados (recuentos diarios) para determinar síntomas similares de gripe y otros síntomas que sugieran infección. Se puede recomenzar la terapia si no existen síntomas de infección y si el recuento de glóbulos blancos es de alrededor de 3000/mm³ y el de granulocitos retoma el valor de 1500/mm³. En estos casos, se deberá continuar con el recuento y formula de 2 veces por semana hasta que los valores retornen a niveles de 3500/mm³.

Si el recuento total de glóbulos blancos disminuye por debajo de 2000/mm³ o si el recuento de granulocitos disminuye por debajo de 1000/mm³, se deberá considerar efectuar una aspiración de medula ósea para observar el estado granulopoyético.

Si la granulopoyesis se considera deficiente, se deberá indicar el aislamiento protectorio y una observación cuidadosa del paciente. Si se observara evidencia de infección se deberán realizar cultivos apropiados e instituir un régimen antibiótico adecuado. Los pacientes con recuento total de glóbulos blancos menor a 2000/mm³ y de granulocitos menor a 1000/mm³ durante la terapia, no deberán volver a usar CLOZAPINA más. Se ha observado en los pacientes que debieron discontinuar la terapia por recuento bajo (supresión) de glóbulos blancos que al reinstalar la terapia con CLOZAPINA desarrollaron agranulocitosis con un tiempo de latencia corto en re-exposición. Exceptuando la evidencia de supresión significativa de la medula ósea durante el inicio del tratamiento de la CLOZAPINA, no se conocen otros factores de riesgo según las experiencias internación de asociación de agranulocitosis con el uso de la CLOZAPINA. De todas maneras existe preponderancia en personas de origen judío a sufrir toxicidad por CLOZAPINA. En mujeres, caquéticos y ancianos se ha demostrado agranulocitosis en asociaciones medicamentosas con otros antipsicóticos. La adecuada cadena controlada de distribución del medicamento que realiza las evaluaciones hematológicas correctamente, ha demostrado reducir los riesgos de toxicidad severa.

Eosinofilia: en ensayos clínicos el 1% de pacientes desarrollan eosinofilia, que en raros casos puede ser substancial. En recuentos diferenciales se puede revelar una eosinofilia total por encima de 4000/mm³ debiendo suspenderse la administración de CLOZAPINA si baja abruptamente de 3000/mm³ que traduce toxicidad hematológica.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

a) Convulsiones: puede presentarse durante el tratamiento continuado con CLOZAPINA, se han descrito en el 5% de los pacientes al año de tratamiento. Aparentemente este síntoma se relaciona con la dosis administrada, siendo frecuente en pacientes que consumen altas dosis. Debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de factores pre disponente. Por lo tanto los pacientes deben ser advertidos de este síntoma a fin de no ejecutar actividades donde la pérdida de conciencia pueda resultar peligrosa para ellos o terceros.

b) Síndrome neuroléptico maligno: el llamado Síndrome Neuroléptico Maligno generalmente fatal se ha descrito asociado con tratamiento antipsicóticos. Es difícil en estos pacientes el diagnóstico, especialmente cuando son enfermedades concomitantes medicas como la neumonía, infección sistémica etc. También los signos extra piramidales no tratados o tratados insuficientemente. El diagnóstico diferencial también incluye a la toxicidad anti colinérgica central, robotización, fiebre, patologías del sistema nervioso central primarias. El manejo del síndrome incluye 1) inmediata suspensión de las drogas antipsicóticas y de todas aquellas no esenciales al tratamiento. 2) tratamiento intensivo de los síntomas y 3) tratamiento de los problemas médicos concomitantes severos que requieran tratamiento específico.

c) Disquinesia tardía:

Un síndrome potencialmente irreversible, involuntario, movimientos disquíneticos podrán desarrollarse en pacientes tratados con drogas antipsicóticas. Si bien la prevalencia del síndrome aparece más frecuentemente ente mayores, especialmente en mujeres.

Hay muchas razones para la suposición de que la CLOZAPINA podría ser diferente a otras drogas antipsicóticas en su potencial para la inducción de disquinesia tardía, incluyendo las evidencias, que esta tiene relativamente un débil efecto de bloqueo de dopamina y de una virtual ausencia de ciertos síntomas agudos extrapiramidales; ej: distonia. Algunos casos de disquinesia tardía han sido reportados en pacientes con CLOZAPINA, quienes han sido previamente tratados con otros agentes antipsicóticos, así que no se puede establecer una relación casual. Sin embargo, que la CLOZAPINA es incapaz de la inducción de este síndrome no puede ser concluido sin más experiencias.

Ambos, el riesgo del desarrollo del síndrome y la probabilidad que esto se vuelva irreversible son probables cuando se aumenta la duración del tratamiento y el total acumulativo de dosis de drogas antipsicóticas administradas.

Si embargo, el síndrome se puede desarrollar, si bien es mucho menos común, después de periodos de tratamiento relativamente cortos en dosis bajas.

No hay tratamiento conocido para casos establecidos de disquinesia tardía, si bien el síndrome podría remitir, parcial o completamente, si el tratamiento de drogas antipsicóticas es retirado. El tratamiento de drogas antipsicóticas, por si mismo, sin embargo, podría suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y de ese modo podría posiblemente enmascarar el proceso disquínético.

Teniendo en cuenta estas consideraciones la CLOZAPINA debería ser prescrita de modo de que sea más probable minimizar la aparición de disquinesia tardía. Como con cualquier droga antipsicótica, CLOZAPINA, su uso debería ser reservado para pacientes quienes aparecen obteniendo un beneficio substancial de la droga. En esos pacientes, que la dosis es más pequeña y la duración del tratamiento es más corta deberían ser el objetivo deseado.

La necesidad de continuar el tratamiento debería ser apreciado periódicamente.

Si signos y síntomas de disquesia tardía aparecen en un paciente de CLOZAPINA, la discontinuación de la droga debería ser considerada. Sin embargo, algunos pacientes podrían requerir tratamiento con CLOZAPINA a pesar de la presencia del síndrome.

d) Sistema nervioso autónomo: se ha descrito sequedad de boca, visión borrosa, y trastorno de la regulación del sudor y de la temperatura. La sialorrea es un efecto secundario farmacológicamente inesperado, pero relativamente frecuente.

e) Síntomas extrapiramidales. Pueden presentarse estos síntomas pero son más leves y menos frecuentes que los observadores con neurolépticos clásicos. Se han registrado rigidez, temblor y acatícia, pero la distonia aguda no es un efecto secundario establecido del tratamiento con CLOZAPINA.

CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIOS

a) Hipotensión ortostática: este síntoma puede ocurrir con o sin síncope durante el tratamiento con CLOZAPINA. Es extremadamente raro que el cuadro sea grave con compromiso cardiaco y respiratorio. Generalmente ocurre en los primeros momentos del tratamiento, aun luego de la primera dosis y especialmente en el momento de la elevación de la dosis. Cuando se restablece el tratamiento con CLOZAPINA luego de un lapso tan breve como dos días desde la última dosis, es recomendable que se inicie un tratamiento con dosis de 12,5 mg una o dos veces por día.

Algunos de los casos de colapso respiratorio y/o arresto cardiaco durante la etapa inicial del tratamiento con CLOZAPINA utilizaban benzodicepinas u otros psicotrópicos. Las interacciones entre estas drogas no está claramente establecida.

b) Taquicardia: Aproximadamente el 25% de los pacientes tratados con CLOZAPINA presentan taquicardia. El incremento del pulso es de aproximadamente 10-15 latidos por minuto. La taquicardia no es un simple reflejo de la hipotensión ya que se presenta en cualquier posición.

Debe administrarse el medicamento con precaución en pacientes con patologías cardiovasculares de base.

c) Alteraciones en el electrocardiograma: una minoría de pacientes tratados con CLOZAPINA experimentan cambios en la repolarización del ECG similares con los vistos con otros antipsicóticos, incluyendo el segmento S-T depresión y aplanamiento o inversión de la onda T, todo lo cual se normaliza discontinuando la CLOZAPINA. Durante las experiencias clínicas se han observado alteraciones cardiacas, incluyendo cambios isquémicos, infarto de miocardio, arritmias y muerte súbita. El monitoreo del paciente debe incluir un registro cardiopatías congestivas, miocarditis, con o sin eosinofilia y pericarditis con o sin derrame. La CLOZAPINA debe ser utilizada con cuidado en pacientes con patología cardiaca o enfermedad pulmonar presentes, observando cuidadosamente la dosificación apropiada.

SISTEMA GASTROINTESTINAL:

Pueden aparecer náuseas, vómitos, constipación y aumento de peso; también aumento de las enzimas hepáticas y en raras ocasiones, colestasis.

SISTEMA GENITO-URINARIO:

Se han informado tanto retenciones como incontinencia urinaria

PRECAUCIONES

GENERAL:

Dado el riesgo significativo de agranulocitosis y convulsiones, ambas como continuo riesgo en el tiempo del tratamiento, deberá rechazarse continuar con el tratamiento si no se demuestra claros beneficios clínicos. Aun más, frente a beneficios clínicos y la necesidad de continuar con el tratamiento, los pacientes deberán ser evaluados periódicamente. Si bien no se conocen cuales son las circunstancias que aumentan el riesgo durante el uso de la CLOZAPINA, es prudente no utilizarla o hacerlo con gran precaución en pacientes que presentan una historia de agranulocitosis medicamentosas.

FIEBRE:

Durante la terapéutica con CLOZAPINA, los pacientes pueden experimentar un evidente aumento de la temperatura, encima de 38 grados centígrados, siendo la mayor incidencia en las primeras tres semanas del tratamiento. Generalmente esta fiebre es benigna y autolimitada, es posible que se necesite discontinuar la administración de CLOZAPINA. En ocasiones se acompaña de aumento o disminución del recuento de glóbulos blancos. En presencia de fiebre los pacientes deberán ser cuidadosamente evaluados buscando una causa infecciosa o algún grado de agranulocitosis. En presencia de temperaturas altas, debe descartarse el Síndrome Neuroléptico Maligno. Este síndrome fue hallado en pacientes que usaron CLOZAPINA, generalmente en asociación con litium u otra droga activa para el sistema nervioso central (ver Síndrome Neuroléptico Maligno en advertencias).

EMBOLISMO PULMONAR:

El embolismo pulmonar debe ser tenido en cuenta en pacientes que reciben CLOZAPINA, cuando presenten: trombosis venosa profunda, disnea aguda, dolor torácico u otros síntomas o signos respiratorios. Basados en el Registro Nacional de Clozapina (EE.UU) frente al uso extendido de la CLOZAPINA, se comprobó una muerte por embolismo pulmonar por cada 3450 pacientes anuales. Esta incidencia es 27.5 veces mayor que la población general de similar edad. La trombosis venosa profunda pudo asociarse en algunos tratamientos con CLOZAPINA. Si bien no está claro el mecanismo por el cual la CLOZAPINA produce o facilita el embolismo pulmonar, la trombosis venosa profunda y el cuadro respiratorio debe sugerirla.

HIPERGLUCEMIA:

Pacientes en tratamiento con CLOZAPINA, han demostrado hiperglucemias, a veces acompañadas de ketoacidosis, sin haber presentado historias de hiperglucemia. Si bien la relación causal entre CLOZAPINA e hiperglucemia no ha sido definitivamente establecida, la suspensión de la misma, produjo la normalización de la glucemia. En un paciente, la nueva administración CLOZAPINA, produjo nuevamente hiperglucemia. El efecto de la CLOZAPINA en el metabolismo de la glucosa en pacientes con Diabetes Mellitus, no ha sido estudiado. La posibilidad de alteración en la tolerancia de la glucosa en pacientes que utilizan CLOZAPINA, debe considerarse frente a poliipsia, poliuria, polifagia y somnolencia. En pacientes con este cuadro metabólico se deberá considerar la suspensión de la CLOZAPINA.

HEPATITIS:

El tratamiento con CLOZAPINA debe ser administrado con gran cuidado en paciente que presenten hepatopatías. Han sido reportados casos de hepatitis tanto en pacientes normales como con hepatopatías previas. En pacientes que desarrollan náuseas, vómitos y/o anorexia durante el uso de la CLOZAPINA, se deberán indicar pruebas de función hepática inmediatamente. Si la elevación de estos parámetros es relevante o se presenta ictericia, el tratamiento con CLOZAPINA debe ser discontinuado.

TOXICIDAD ANTICOLINERGICA:

Debe tenerse gran cuidado cuando se administra CLOZAPINA dado que presenta un potente efecto anticolinérgico, especialmente en paciente con hipertrofia prostática o glaucoma del ángulo proximal. También se ha observado la alteración del peristaltismo intestinal desde la constipación a la obstrucción intestinal. También bolo fecal e íleo paralítico (**VER REACCIONES ADVERSAS**).

En algunas ocasiones estos casos han sido fatales. La constipación deber ser tratada con la hidratación apropiada y tratamiento de laxantes. La consulta con el gastroenterólogo debe ser indicada.

INTERFERENCIA CON LA VIGILIA Y MOTRICIDAD:

Por la sedación inicial, la CLOZAPINA, puede alterar las habilidades mentales y/o físicas, especialmente durante los primeros días de la terapéutica. Es recomendable el escalamiento de dosis y aconsejar sobre estos efectos a los pacientes.

USO EN PACIENTES CON ENFERMEDADES CONCOMITANTES:

Es limitada la experiencia del uso de la CLOZAPINA, en pacientes con enfermedades concomitante. De todas maneras se recomienda precaución en el uso para pacientes con enfermedades renales o cardiacas de base.

PACIENTES QUE UTILIZARAN ANESTESIA GENERAL:

Los efectos de la CLOZAPINA en el Sistema Nervioso Central, obligan a notificar a los pacientes y profesionales sobre dichos efectos. La decisión de continuar con la CLOZAPINA, en estos casos debe ser compartida con el médico anestesiólogo.

INFORMACION PARA PACIENTES

Los médicos deberán discutir las siguientes cuestiones con los pacientes para quienes el prescribe CLOZAPINA:

- 1- Pacientes quienes están por recibir CLOZAPINA deberían ser prevenidos sobre el riesgo significativo del desarrollo de agranulocitosis. Ellos deberían ser informados que semanalmente test sanguíneos son requeridos para monitorear la eventual aparición de agranulocitosis y que la CLOZAPINA en tabletas solamente estarán disponibles a través de los programas especiales designados para asegurar los monitoreos sanguíneos requeridos.
- Los pacientes deberían también ser prevenidos de reportar inmediatamente la aparición de letargo, debilitamiento, fiebre, dolor de garganta, malestar, ulceración de la membrana mucosa u otros signos posibles de infección. Particular atención debería tenerse a cualquier molestia tipo resfriado u otros síntomas que podrían sugerir infección.
- 2- Los pacientes deberían ser informados del probable riesgo de convulsiones durante el tratamiento con CLOZAPINA y ellos deberían ser aconsejados de evitar conducir y cualquier otra actividad arriesgada durante la toma de CLOZAPINA.
- 3- Los pacientes deberían ser aconsejados del riesgo de hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo de valoración de la dosis inicial.
- 4- Los pacientes deberían ser informados que si ellos detienen la toma de CLOZAPINA por más de dos días, ellos deberían retomar sus medicaciones con el mismo dosaje y que deberían contactarse con sus médicos para ser instruidos en las nuevas dosis.
- 5- Los pacientes deberían notificarse a sus médicos si ellos están tomando, o planean tomar cualquier otra prescripción psicotrópica o ingerir alcohol.
- 6- Los pacientes deberían notificar a sus doctores si se embarazan o si lo intentan durante la terapia.
- 7- Los pacientes no deberían amamantar a infantes si están tomando CLOZAPINA.

INTERACCIONES

El riesgo de utilizar CLOZAPINA en combinación con otras drogas no han sido sistemáticamente evaluado. Si bien los mecanismos por los cuales la CLOZAPINA produce agranulocitosis no es conocido, puede ocurrir que varios factores medicamentosos actúen sinérgicamente para producirla. Por lo tanto la CLOZAPINA no debe utilizarse junto con otros medicamentos que provoquen depresión de médula ósea. El mismo criterio es vigente para los medicamentos que también afectan al sistema nervioso central.

Respecto a la hipotensión ortostática que ocurre 1 de cada 3000 pacientes que reciben CLOZAPINA, puede ir acompañada de profunda disfunción del sistema cardiocirculatorio y respiratorio. Algunos de los pacientes con este tipo de toxicidad severa estaban concomitantes recibiendo benzodicepinas u otro tipo de psicotrópicos, por lo que su uso simultáneo debe ser cuidadosamente monitoreado.

La CLOZAPINA se une fuertemente con las proteínas del suero. La administración de CLOZAPINA a un paciente que está utilizando otros compuestos de alta tasa de unión con proteínas (warfarina, digtioxina, etc), por lo que pueden ocurrir efectos tóxicos de las mismas. El caso inverso, puede ser desplazada la CLOZAPINA de la utilización de proteínas. Cimetidina y eritromicina, pueden incrementar el nivel plasmático de CLOZAPINA, potencialmente facilitando los efectos adversos.

El uso concomitante de CLOZAPINA y carbamacepina no es aconsejable, ya que al discontinuar la carbamacepina el nivel sérico de la CLOZAPINA aumenta. La fenotoina puede descender el nivel de CLOZAPINA, resultando en una disminución de la efectividad de la dosis utilizada de CLOZAPINA.

Elevados niveles séricos de CLOZAPINA han sido observados cuando fue administrada con agentes inhibidores específicos de la recaptación de serotonina (IRSS) como por ej.: Fluoxetina y fluvoxamina. Estas combinaciones obligan a un estrecho seguimiento del paciente y a evaluar la utilización de dosis menores de CLOZAPINA.

Una subpoblación de personas presenta una reducida actividad de ciertas enzimas que intervienen en el metabolismo de drogas. Enzimas tales como la del citocromo P450 isoenzimas P450 2D6. Estos individuos son considerados "pobres metabolizantes" de drogas como: debrisoquin, dextrometorfan, antidepresivo, tricíclicos y CLOZAPINA. Estos pacientes presentan inusuales niveles altos de CLOZAPINA cuando se la administra en dosis normales. Por otra parte, ciertas drogas que son metabolizadas por esta isoenzima, incluyendo antidepresivos, CLOZAPINA, inhibidores específicos de la recaptación de serotonina (IRSS), entre otras, pueden inhibir la actividad de dicha isoenzimas, mimetizando la situación de los "pobres metabolizantes" y las mismas apreciaciones deben ser hechas en estos casos.

Cuando se administra en forma simultánea, otros medicamentos que utilizan el citocromo P450 2D6 puede requerir dosis menores de CLOZAPINA.

Debe administrarse con cautela en pacientes que estén recibiendo antidepresivos, fenotiazidas, carbazepina, antiarrítmicos tipo 1C, antiarrítmicos como propafenone, flecainida y encainida o aquellos que inhiben la enzima como por ejemplo la quinidina.

La CLOZAPINA puede potenciar el efecto hipotensor de los medicamentos antihipertensivos y anticolinérgicos de las drogas tipo atropínicas.

La administración de epinefrina era contraindicada en el tratamiento de la hipotensión medicamentosa porque puede observarse un efecto inverso de la misma.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad: No se ha demostrado potencial carcinogénico en estudio a largo plazo en ratones y ratas, en dosis aproximadamente 7 veces la dosis típica en humanos (sobre la base mg/kg). La fertilidad en ratas machos y hembras no se vio adversamente afectada por la droga. La CLOZAPINA no produjo efectos genotóxicos ni mutagénicos cuando fue analizada en test adecuados en bacterias y mamíferos.

USO DURANTE EL EMBARAZO

Los estudios de reproducción en ratas y conejos en dosis aproximadamente 2-4 veces la dosis utilizada en humanos no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad ni de daño sobre los fetos a causa de la droga. No obstante, no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre anticipan la respuesta de la droga en humanos, se recomienda no utilizar este producto durante el embarazo. Las pacientes embarazadas solo pueden recibir CLOZAPINA en circunstancias apremiantes.

USO DURANTE LA LACTANCIA

Los estudios en animales sugieren que la CLOZAPINA se excreta en la leche materna; por consiguiente, las madres tratadas con este producto, no deben amamantar a sus niños.

USO PEDIATRICO

No se ha establecido la seguridad y eficacia del producto en pacientes menores de 16 años.

EFFECTOS ADVERSOS

Asociados con la interrupción del tratamiento:

En estudios preclínicos el 16% de pacientes debió abandonar el tratamiento con CLOZAPINA por reacciones adversas, directamente vinculadas a la CLOZAPINA o por enfermedades intercurrentes. Los eventos más comunes incluían: afeción del Sistema Nervioso Central: somnolencia, sedación, convulsiones, mareos y vértigos. Cardiovascular: taquicardia primaria, hipotensión, cambios en el electrocardiograma. Gastrointestinal: náuseas y vómitos. Hematológico: leucopenia primarias, granulocitopenia, agranulocitosis y fiebre.

Efectos adversos observados con mayor frecuencia:

En pacientes que no interrumpieron el tratamiento, la mayor frecuencia de efectos adversos fueron: Sistema Nervioso Central: somnolencia, sedación, mareos, vértigos, cefaleas y temblor. Sistema autonómico central: sialorrea, sudor, sequedad de boca y trastornos visuales. Cardiovascular: taquicardia, hipotensión, síncope. Sistema Gastro Intestinal: constipación, náusea y fiebre.

Cuando estos efectos subsisten incomodando al paciente, las dosis de CLOZAPINA deben ser reducidas.

Incidencias en ensayos clínicos:

La siguiente tabla enumera los efectos adversos ocurrida con el 1% o más durante el tratamiento con CLOZAPINA.

Incidencias de reacciones adversas en pacientes tratados con CLOZAPINA

N=842

Efecto Adverso	Pacientes
Somnolencia / sedación	39
Mareos / vértigo	19
Cefaleas	7
Temblor	6
Síncope	6
Trastornos del sueño / pesadillas	4
Inquietud	4
Hipoquinesia / aquinesia	4
Agitación	4
Convulsiones	3
Rigidez	3
Acataxia	3
Confusión	3
Fatiga	2
Insomnio	2
Hiperquinesia	1
Debilidad	1
Aletargamiento	1
Alaxia	1
Disartría	1
Depresión	1
Movimientos epileptoides / mioclonias	1
Ansiedad	1
Sistema Cardiovascular	
Taquicardia	25
Hipotensión	9
Hipertensión	4

Precordialgia / angina	1
Cambios en ECG	1
Aparato gastrointestinal	
Constipación	14
Nausea	5
Malestar abdominal	4
Nauseas / vómitos	3
Vómitos	3
Diarrea	2
Alteración en hepatograma	1
Anorexia	1
Aparato urogenital	
Disuria	2
Incontinencia	1
Eyacuación anormal	1
Urgencia urinaria / poliuria	1
Retención urinaria	1
Sistema nervioso autónomo	
Salivación	31
Sudor	6
Sequedad de boca	6
Trastornos visuales	5
Piel	
Rash cutáneo	2
Sistema músculo esquelético	
Debilidad muscular	1
Dolores en piernas, cuello, espalda	1
Espasmo muscular	1
Dolor muscular	1
Sistema respiratorio	
Dolor de garganta	1
Disnea / respiración acortada	1
Congestión nasal	1
Hematológico y linfático	
Leucopenia / neutropenia	3
Agranulocitosis	1
Eosinofilia	1
Misceláneas	
Fiebre	5
Aumento de peso	4
Trastornos en la lengua	1

SOBREDOSIFICACION

Signos y síntomas:

Los síntomas y signos más frecuentes asociados con el uso de la CLOZAPINA son: alteraciones de la conciencia, somnolencia, letargo, arreflexia, confusión, agitación, delirio, hiperreflexia, convulsiones, hipersalivación, midriasis, visión borrosa, taquicardia, hipotensión, colapso, arritmias cardíacas, bloqueo cardíaco, depresión respiratoria. Se han informado casos de sobredosis fatales con CLOZAPINA, generalmente con dosis superiores a los 2500 mg. También se han registrado pacientes que se recuperaron de dosis muy superiores a los 4 g.

Tratamiento de la sobredosificación:

Establecer y mantener la permeabilidad de la vía aérea, asegurar una adecuada oxigenación y ventilación. La utilización del carbón activado, junto con el sorbitol, han demostrado mayor efectividad que provocar la emesis y el lavado gástrico. El monitoreo cardíaco y de los signos vitales es recomendable mientras se aplican las medidas sintomáticas y de soporte del estado general. La vigilancia sobre el paciente debe mantenerse durante algunos días por los efectos retardados que pudieran aparecer. Se deberá evitar el uso de epinefrina y derivados en el tratamiento de la hipotensión, también con la procainamida y la quinidina en el tratamiento de las arritmias cardíacas. La CLOZAPINA no tiene antidotos específicos. El forzar la diuresis, diálisis, hemoperfusión y exanguineo transfusión, no presentan una clara alternativa terapéutica.

**MEDICAMENTO SUJETO A FARMACOVIGILANCIA INTENCIVA, ANTE LA APARICION DE EFECTOS NO DESEADOS DEBERA COMUNICARSE AL ANMAT. AV DE MAYO 869 PISO 11 CABA.
TEL: (011) 4340-0800 INT 1164. FAX (011) 4342-8684. EMAIL: fvg@anmat.sld.ar**

Los profesionales que tratan un paciente con sobredosis deberán considerar la posibilidad de una intoxicación multifarmacológica.

En caso de sobredosis, comunicarse inmediatamente con:

Unidad toxicológica del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 y (011) 4962-2247

Unidad Toxicología del Hospital Posadas: (011) 4658-7777

PRESENTACIONES

Comprimidos de 25 mg y 100 mg: Envases conteniendo 20 y 40 comprimidos.

"Este producto deberá ser administrado exclusivamente bajo control y vigilancia médica y no podrá ser repetido sin una nueva receta médica"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR ENTRE 15° Y 30°C

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.315

HLB PHARMA GROUP S.A.

Av. Int. Tomkinson 2054 (B1642EMU), San Isidro.

Pcia. De Buenos Aires – Tel: (011) 4732-8300

Director Técnico: Roberto A. Carluccio MP 13601 -MN 12728

2021-035 Lote 01 (03-2021) Rev.1

