

CLOZAPINA

DIBENZODIACEPINA TRICÍCLICA

ANTIPSIKÓTICO ATÍPICO

COMPOSICIÓN:

Cada tableta contiene:

Principio activo: Clozapina..... 100 mg.

Excipientes: Estearato de magnesio, lactosa, almidón de maíz, pvp, ac-di-sol.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Tratamiento de esquizofrenia resistente a los tratamientos antipsicóticos convencionales y pacientes que desarrollen reacciones adversas neurológicas graves con la administración de antipsicóticos incluyendo los antipsicóticos atípicos. Manejo terapéutico del comportamiento suicida en la esquizofrenia o el trastorno esquizoafectivo, esquizofrenias con graves efectos extrapiramidales con otros antipsicóticos, enfermedades neurológicas como el Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy difusos en las que aparezcan síntomas psicóticos. Es el fármaco de elección en la esquizofrenia infantil y otros trastornos con síntomas psicóticos como el trastorno delirante, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: Posterior a la administración oral de clozapina su absorción es rápida y adecuada a nivel del tracto gastrointestinal en un 90 a 95%, alcanza las concentraciones plasmáticas máximas en un periodo de tiempo de 2.1 a 4.2 horas, posee una biodisponibilidad absoluta del 50 al 60% y la administración conjunta de alimentos no influye en la velocidad ni en el grado de absorción.

Unión a proteínas: Posee una capacidad de unión a proteínas plasmáticas en un 97%.

Metabolismo: Presenta un metabolismo extensamente hepático, este proceso de biotransformación se lleva a cabo gracias a las reacciones catalizadas por el sistema enzimático los citocromos CYP1A2, 2C19, 3A4 y 2D6. Producto de estas reacciones se forman metabolitos con actividad limitada o sin actividad.

Distribución: Posee un volumen de distribución de 1,6 l/kg.

Vida media: La vida media de clozapina es de 8 horas.

Excreción: Alrededor del 50% de una dosis administrada por vía oral se excreta por vía renal como metabolitos a través de la orina y el 30% de la dosis se elimina por vía digestiva a través de las heces. Una pequeña fracción de la dosis administrada se excreta sin conjugar como fármaco inalterado.

FARMACODINAMIA:

La clozapina es un neuroléptico perteneciente a la familia de los antipsicóticos atípicos, ejerce su acción terapéutica por un mecanismo antagonista monoaminérgico selectivo con

alta afinidad por los receptores de serotonina tipo 2 (5HT₂), dopamina tipo 2 (D₂), adrenérgicos 1-2 y histaminérgicos H₁. La acción antipsicótica de la clozapina está mediada por una combinación de efectos antagónicos en los receptores D₂ en la vía mesolímbica y los receptores 5-HT_{2A} en la corteza frontal. El antagonismo D₂ alivia los síntomas positivos, mientras que el antagonismo 5-HT_{2A} alivia los síntomas negativos.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Vía oral.

POSOLOGÍA:

Dosis inicial: 12,5 mg una o dos veces al día.

Dosis de titulación y mantenimiento: Se debe aumentar progresivamente la dosis diaria total, los incrementos se deben realizar de 25 mg a 50 mg por día hasta lograr una dosis objetivo de 300 mg a 450 mg por día. Los aumentos de dosis posteriores pueden adaptarse en incrementos de hasta 100 mg una o dos veces por semana. **Dosis máxima:** 900 mg por día.

La dosis debe ajustarse individualmente, debe utilizarse la dosis mínima eficaz.

En caso de haber decidido finalizar el tratamiento con clozapina, se recomienda una reducción gradual de la dosis durante un periodo de 1 a 2 semanas.

LA DOSIS Y LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO DEBEN SER DEFINIDAS POR EL MÉDICO EN FUNCIÓN DEL ESTADO DEL PACIENTE.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la clozapina, antipsicóticos atípicos o a alguno de los componentes de la formulación; pacientes a los que no se les pueda realizar análisis sanguíneos periódicamente; antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis tóxica o idiosincrásica; antecedentes de agranulocitosis inducida por clozapina; el tratamiento con clozapina no debe iniciarse concomitantemente con sustancias con un potencial importante para causar agranulocitosis; debe evitarse el uso concomitante con antipsicóticos depot, función alterada de la médula ósea, epilepsia no controlada; psicosis alcohólica u otras psicosis tóxicas, intoxicación por fármacos, estados comatosos; colapso circulatorio o depresión del SNC de cualquier etiología; trastornos renales o cardíacos severos; enfermedad hepática activa asociada a náuseas, anorexia o ictericia; enfermedad hepática progresiva; insuficiencia hepática; ileo paralítico.

PRECAUCIONES DE USO:

Neutropenia severa: El tratamiento con clozapina ha causado neutropenia grave, definida como un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) inferior a 500 / mm³. La neutropenia grave puede provocar infecciones graves y la muerte. Antes de iniciar el tratamiento, un ANC basal debe ser de al menos 1,500 / mm³ para la población general y debe ser de al menos 1,000 / mm³ para pacientes con neutropenia étnica benigna documentada. Durante el tratamiento, los pacientes deben someterse a una monitorización periódica del CNA.

Hipotensión ortostática, bradicardia, síncope: Han ocurrido con el tratamiento. El riesgo es más alto durante el período de titulación inicial, particularmente con un aumento rápido de la dosis. Taquicardia, hipotensión, hipertensión

Convulsiones: El riesgo está relacionado con la dosis. Inicie el tratamiento con 12.5 mg, ajuste gradualmente y use dosis divididas. Tener precaución al administrar a pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores de riesgo predisponentes para las convulsiones.

Miocarditis, cardiomiopatía e insuficiencia de la válvula mitral: Se han producido infartos, miocarditis y cardiomiopatía fatales con el tratamiento, cambios en el ECG, colapso circulatorio, arritmias, miocarditis, pericarditis/efusión pericárdica, cardiomiopatía, paro cardíaco, infarto de miocardio que puede ser mortal, dolor torácico, angina de pecho, fibrilación atrial, palpitaciones, incapacidad de la válvula mitral.

REACCIONES ADVERSAS:

Somnolencia, sedación, mareos, insomnio, deterioro cognitivo, vértigo, sialorrea, náuseas, fiebre, síncope, sialorrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, anorexia, sequedad de boca, disfagia, dolor de cabeza, agitación, inquietud, acinesia, sueño alterado, disartria, disfemia, pesadillas, acatisia, confusión, convulsiones, fatiga, diaforesis, erupción cutánea, xerostomía, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia, eosinofilia, trombocitopenia, trombocitemia, temblor, hipocinesia, rigidez muscular, alteración visual.

Angioedema, pseudofeocromocitoma, síndrome neuroléptico maligno, aspiración de alimentos ingeridos, neumonía, congestión nasal, debilidad muscular, retención urinaria, incontinencia urinaria, nefritis intersticial, síndrome de abstinencia neonatal, priapismo, síndrome de abstinencia neonatal de medicamentos, aumento de las CPK.

Se han notificado casos de hepatotoxicidad grave, potencialmente mortal, hiperglucemia, síndrome neuroléptico maligno, prolongación del intervalo QT, ideación suicida, puede producirse un deterioro en la regulación de la temperatura corporal, tromboembolismo, aumento de peso, trastornos de la pigmentación

ADVERTENCIAS ESPECIALES DE USO:

Embarazo: Categoría B: En la actualidad existen datos limitados sobre el uso de clozapina en el embarazo en humanos, sin embargo los datos disponibles indican que el uso de clozapina en el embarazo representa un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. En caso de que se deba administrar este principio activo, se debe evaluar si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos fetales asociados al tratamiento.

El tratamiento con medicamentos psiquiátricos durante el embarazo debe incorporar la experiencia clínica del médico de salud mental, obstetra, proveedor de atención primaria de salud y pediatra.

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

Pediatría: No se recomienda el uso de clozapina en niños o adolescentes menores de 16 años de edad, ya que los datos disponibles de seguridad y eficacia en estos pacientes son insuficientes.

Geriatría: En este grupo etario se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas, los pacientes de 60 años o mayores pueden ser más susceptibles a cuadros de retención urinaria, estreñimiento e hipotensión ortostática. En caso de que se desarrollen estos efectos, el abordaje terapéutico es sintomático.

Precauciones al conducir vehículos y maquinaria: Se debe tomar en cuenta que la clozapina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir cuadros de somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos, así como la propia enfermedad, hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

INTERACCIONES:

La clozapina disminuye los efectos terapéuticos de: agonistas alfa y beta, anfetaminas, antidiabéticos, antiparkinsoninos, procinéticos, guanetidina, itopride, levosulpirida, fenilefrina, secretina; aumenta los efectos adversos de: amifanpridina, amilsuprida, brexanolona, bupremorfina, eluxadolina, flunitrazepan, glucagón, glicopirrolato, hiohexol, lomeprol, lopamidol, mequitazina, metrotrimeprazina, metilfenidato, metirosina, mirabegion, agonistas opioides, orfenadrina, pentamidina, cloruro y citrato de potasio, ramosetron, rufinamida, inhibidores selectivos de recaptadores de serotonina, serotoninérgicos, sulpirida, suvorexant, tiotropio, topiramato, zolpiden; aumentan el efecto hipotensor de la amifostina, molsidomina, obinutuzumab, folcodina y aumenta la concentración sérica de las tiazidas.

Los inhibidores de la colinesterasa disminuye el efecto terapéutico de la clozapina; las benzodiacepinas, amilsuprida, bromoprida, ceritinib, betaina cloral, clormetiazol, carbamato, clorfenesina, deutetrabenazina, domperidona, dronabinol, fexinidazol, mielosupresores, ondasetron, oxomemazina, oxycodona, parampel, pimozina y el variconazol aumentan el efecto tóxico; el alcohol, alizaprida, brimonodina, cannabidiol, dimentindeno, esketamina, lemborexant, sulfato de magnesio, metoclopramida, minociclina, nabilona, saquinabir y el oxibato de sodio, aumentan el efecto neurotóxico; el aclidimio, toxina botulínica, ipatropio, mianserina, oxatomida, promilintina y la revefenacina aumenta el efecto anticolinérgico de la clozapina.

La alfazosina, hipotensores, barbitúricos, diazóxido, duloxetina, naftopidil, pentoxifilina, y las prostaciclina aumentan el efecto hipotensor de la clozapina; el omeprazol y el tabaco aumentan la concentración sérica de la clozapina.

USTED DEBE INFORMAR AL MÉDICO TODOS LOS MEDICAMENTOS QUE CONSUME, INCLUSIVE LOS QUE OBTIENE SIN RECETA.

SOBREDOSIFICACIÓN:

En caso de sobredosificación o administración accidental masiva se pueden desarrollar síntomas como somnolencia, letargo, arreflexia, coma, confusión, alucinaciones, agitación, delirio, síntomas extrapiramidales, hiperreflexia, convulsiones, hipersalivación, midriasis, visión borrosa, termolabilidad, hipotensión, colapso, taquicardia, arritmias cardíacas, neumonía por aspiración, disnea, depresión o insuficiencia respiratoria. No existen antídotos disponibles que contrarresten los efectos neurolépticos de la clozapina. Por este motivo el abordaje de este tipo de pacientes es multidisciplinario y sintomático, se debe instaurar una monitorización continua de las funciones cardiovasculares y respiratorias de acuerdo con el estatus clínico. Las primeras medidas a aplicar se enfocan en evitar la absorción del principio activo mediante la administración de carbón activado y el posterior lavado gástrico, esta medida es adecuada siempre que no hayan pasado más de 60 minutos de la ingestión.

La diálisis peritoneal y la hemodiálisis no son muy efectivas. Es necesaria una estrecha supervisión médica durante al menos 5 días debido a la posibilidad de reacciones retardadas.

EN CASO DE INGESTA MASIVA ACCIDENTAL CONSULTE A SU MÉDICO DE INMEDIATO.

PRESENTACIONES:

Caja de 100 tabletas (10 blíster de 10 tabletas cada uno).

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C para evitar alteraciones que repercutan en la acción terapéutica del producto.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Guarde este medicamento en su envase original en un lugar fresco, protegido de la luz y la humedad. No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

- *Consultar al médico en caso de requerir más información o tenga cualquier inquietud adicional.*
- *En caso de que los síntomas continúen, consultar al médico.*
- *Conservar el prospecto para futura información que se requiera.*



Kronos Laboratorios C. Ltda.

km 8.5 Vía Daule · Teléfonos: 2253143 - 2251445

Q.F. responsable: **Dr. Luis Carlo Paredes.**

www.kronoslaboratorios.com - info@kronoslaboratorios.com

Guayaquil - Ecuador