Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5084

BUENOS AIRES, 16 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003405-14-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto LAPENAX / CLOZAPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 25 mg; 100 mg, autorizado por el Certificado N° 34.562.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97 y Circular Nº 4/13.

Que a fojas 414 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5084

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 51 a 82, 95 a 126 y 139 a 170, e información para el paciente de fojas 83 a 94, 127 a 138 y 171 a 182, desglosando de fojas 51 a 82 y 83 a 94, para la Especialidad Medicinal denominada LAPENAX / CLOZAPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 25 mg; 100 mg, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 34.562 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-003405-14-9

DISPOSICIÓN Nº 5084

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

5084

A.N.M.A.T. FOLIO 51 VENTA DE ENTIDADES

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

LAPENAX®

CLOZAPINA

Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada Lista III — Industria Inglesa

Administracion exclusiva bajo monitoreo

FORMULA

Cada comprimido de LAPENAX® 25 mg contiene:

Clozapina.....25 mg

Excipientes: estearato de magnesio 0,25 mg, sílice coloidal anhidra 1,0 mg, talco 2,0 mg, povidona 4,50 mg, almidón de maíz 14,25 mg, lactosa monohidrato 48,00 mg.

Cada comprimido de LAPENAX® 100 mg contiene:

Clozapina.....100 mg

Excipientes: estearato de magnesio 1,00 mg, sílice coloidal anhidra 4,00 mg, talco 8,00 mg, povidona 18,00 mg, almidón de maíz 57,00 mg, lactosa monohidrato 192,00 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antipsicótico. Código ATC N05A H02.

INDICACIONES

- **Esquizofrenia resistente al tratamiento**

LAPENAX® está indicado en pacientes con esquizofrenia resistente; es decir, pacientes con esquizofrenia que no responden a los antipsicóticos clásicos o que no los toleran.

La **ausencia de respuesta** se define como una falta de mejoría clínica satisfactoria a pesar del uso de dosis adecuadas de dos antipsicóticos comercializados, como mínimo, y durante un período adecuado de tiempo.

La **intolerancia** se define como la imposibilidad de alcanzar un beneficio suficiente con los antipsicóticos clásicos a causa de reacciones adversas neurológicas graves e intratables (efectos secundarios extrapiramidales o discinesia tardía).

- **Riesgo de conducta suicida recurrente**

LAPENAX® está indicado para reducir el riesgo de conducta suicida recurrente en

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que se consideran de riesgo crónico por reexperimentar conducta suicida, basado en los antecedentes y estado clínico reciente. La conducta suicida se refiere a acciones en las que el paciente pone su vida en alto riesgo.

- **Psicosis durante la enfermedad de Parkinson**

LAPENAX® está indicado en los trastornos psicóticos que se manifiestan en la enfermedad de Parkinson, en los casos en que ha fallado el tratamiento convencional.

El fracaso del tratamiento convencional se define como la falta de control de los síntomas psicóticos y un deterioro motor incipiente funcionalmente inaceptable tras haber tomado las medidas siguientes:

- Retirada de la medicación anticolinérgica incluyendo antidepresivos tricíclicos.
- Intento de reducir la dosis de la medicación antiparkinsoniana con efecto dopaminérgico.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

LAPENAX® ha resultado ser un antipsicótico diferente de los antipsicóticos clásicos.

En los experimentos farmacológicos, el compuesto no induce catalepsia ni inhibe el comportamiento estereotipado inducido por apomorfina o anfetamina. Posee una débil actividad bloqueadora de los receptores dopaminérgicos D_1, D_2, D_3 y D_5, pero muestra una elevada afinidad para el receptor D_4, además de potentes efectos anti-α adrenérgicos, anticolinérgicos, antihistamínicos y efecto inhibitorio de la reacción de alerta. Se ha demostrado que posee también propiedades antiserotoninérgicas.

Farmacodinamia

Clínicamente, LAPENAX® produce una notable y rápida sedación y ejerce efectos antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia resistentes a otros agentes antipsicóticos. En dichos casos, LAPENAX® ha probado ser eficaz para aliviar los síntomas esquizofrénicos tanto positivos como negativos en estudios clínicos a corto y largo plazo.

LAPENAX® no produce prácticamente ninguna reacción extrapiramidal importante tal como distonía aguda y disquinesia tardía. Además, los efectos pseudoparkinsonianos y la acatisia son raros. A diferencia de los antipsicóticos clásicos, LAPENAX® no modifica, o eleva sólo ligeramente, los niveles de prolactina; así, es menor el riesgo de reacciones adversas tales como ginecomastia, amenorrea, galactorrea e impotencia.

Las reacciones adversas potencialmente serias provocadas por el tratamiento con LAPENAX® son la granulocitopenia y la agranulocitosis que se presentan con una incidencia estimada del 3% y del 0,7% respectivamente (ver "Medidas especiales de precaución" y "REACCIONES ADVERSAS").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Farmacocinética

Absorción

La absorción de clozapina administrada por vía oral es del 90-95%; ni la velocidad ni la magnitud de absorción se ven influidas por los alimentos.

Clozapina es objeto de un metabolismo moderado de primer paso, lo cual se traduce en una biodisponibilidad absoluta del 50-60%.

Distribución

En condiciones de equilibrio y administrada dos veces al día, los niveles plasmáticos máximos se obtienen al cabo de 2,1 horas por término medio (intervalo: 0,4-4,2 hs), y el volumen de distribución es de 1,6 L/Kg. Clozapina se une a las proteínas plasmáticas en un 95% aproximadamente.

Biotransformación/metabolismo

Clozapina se metaboliza casi por completo antes de su excreción. De los metabolitos principales, sólo el desmetilo es activo. Sus acciones farmacológicas se asemejan a las de clozapina, pero son considerablemente más débiles y de más corta duración.

Eliminación

Su eliminación es bifásica, con una vida media promedio terminal de 12 horas (intervalo: 6-26 hs). Tras dosis únicas de 75 mg, la vida media terminal fue de 7,9 horas por término medio, aumentando a 14,2 horas cuando se alcanzaron las condiciones de equilibrio al administrar dosis diarias de 75 mg durante 7 días como mínimo.

Sólo se detectan pequeñas cantidades de fármaco inalterado en la orina y en las heces. Aproximadamente el 50% de la dosis administrada se excreta en forma de metabolitos en la orina, y el 30% en las heces.

Linealidad/no linealidad

Se encontró que aumentos posológicos de 37,5 a 75 mg y 150 mg, dos veces al día, daban lugar durante el estado de equilibrio a aumentos linealmente dosis-proporcionales del área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo (ABC), así como de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas.

Estudios Clínicos

Estudios clínicos en la esquizofrenia resistente al tratamiento

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Estudio 16 sobre clozapina

La eficacia de LAPENAX® fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos comparativo de clozapina en comparación con clorpromazina en pacientes hospitalizados con los participantes del estudio de la esquizofrenia resistentes al tratamiento son pacientes de sexo masculino o femenino, entre edades de 18 a 65 años, diagnosticados con esquizofrenia de acuerdo al criterio Desease Statistical Manual (DSM)-II. Después de un período inicial de 14 días, 151 pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos brazos de tratamiento (75 en el grupo de clozapina y el 76 en el grupo de clorpromazina).

Después de un período de placebo de referencia de hasta 14 días, los pacientes recibieron la dosis diaria individualizada de clozapina (150-900 mg) o clorpromazina (300-1800 mg). La duración del tratamiento fue de 28 días con una extensión opcional de hasta 28 días.

Entre los participantes en el estudio, 92 eran hombres y 59 eran mujeres con una edad media de 30 años y la mediana de duración de la enfermedad actual era de aproximadamente dos meses. Para evaluar la eficacia se utilizó la variación media con respecto a los valores iniciales en la Escala breve de puntuación psiquiátrica (BPRS), la Impresión clínica global (CGI) y la Escala de observación de enfermería para la evaluación de pacientes ingresados (NOSIE-30).

Ítems BPRS:: A lo largo del estudio, y al final del mismo, los pacientes tratados con clozapina tuvieron un inicio de acción más rápido y mostraron una mejoría significativa en los ítems BPRS en comparación con los pacientes tratados con clorpromazina. En la semana 1, clozapina fue estadísticamente superior a clorpromazina en dos ítems evaluados: retraso motor (con un cambio medio de 0,67 para clozapina frente a 0,12 para clorpromazina, p <0,05) y embotamiento afectivo (con un cambio medio de 0,93 para clozapina frente a 0,34 para clorpromacina, p <0,01). En la semana 2, mejorías estadísticamente significativas en el aislamiento emocional (con un cambio medio de 1,48 para clozapina frente a 0,98 para clorpromazina, p <0,01) y el contenido de pensamiento inusual (con un cambio medio de 2,06 para clozapina frente a 1,45 de clorpromazina, p <0,05) se observaron en pacientes tratados con clozapina. En la semana 3, clozapina fue estadísticamente superior en 7 de los 18 ítems BPRS evaluados. En el punto final, clozapina mostró mejoras estadísticamente significativas en todos los elementos evaluados con las diferencias observadas en 12 de todos los elementos evaluados durante el estudio. A lo largo del estudio, sólo había cuatro elementos (preocupación somática, grandeza, comportamiento alucinatorio y desorientación), donde clozapina no fue estadísticamente superior al menos una vez.

Factores BPRS y CGI: en la semana 2, las diferencias estadísticamente significativas a favor de clozapina se observaron en la puntuación BPRS total y se mantuvieron durante toda la duración del estudio. Las pruebas de eficacia comparativa en el punto final mostró que clozapina es significativamente mejor para los cinco factores evaluados (ansiedad/depresión (0,85 vs 0,54; p <0.05), anergia (1,15 vs 0,72; p <0,001), disturbio en el pensamiento (1,80 vs 1,28; p <0,01), activación (1,34 vs 0,89, p <0,01), y suspicacia/hostilidad (1,26 vs 0,74; p <0,01)). En el punto final, clozapina mostró mejoras estadísticamente significativas en el cambio medio en la puntuación total (22,53 para clozapina vs 14,64 para clorpromacina p <0,001) y CGI

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 55 MESA DE ENTRADAS

(1,95 para clozapina vs 1,33 para clorpromacina, p <0,01).

Factores NOSIE: A excepción de la competencia social, los pacientes tratados con clozapina, tuvieron mejores resultados en general de acuerdo a la evaluación NOSIE. Las diferencias estadísticamente significativas favorecieron a clozapina en la mejora de la irritabilidad en las semanas 3 (cambio medio de 6,28 para clozapina frente a 0,67 para clorpromazina, p <0,01) y la semana 4 (cambio medio de 6,84 para clozapina frente a 1,36 de clorpromazina, p <0,05) . Se obtuvieron pruebas claras de un inicio más rápido del beneficio terapéutico con clozapina en relación a la mayoría de los factores, y en particular a los recursos totales del paciente, lo cual corrobora los resultados obtenidos con la BPRS; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Al final del estudio, clozapina fue superior a clorpromazina con respecto a los siguientes factores de la NOSIE: interés social (4,14 para clozapina frente a 3,24 para clorpromazina), aseo personal (3,19 para clozapina frente a 2,26), irritabilidad (3,04 para clozapina frente a 0,60) y psicosis manifiesta (6,32 para clozapina frente a 4,24), así como a los recursos totales (20,54 para clozapina frente a 16,66).

En resumen, clozapina tuvo un inicio de acción más rápido y su superioridad se mantuvo o mejoró durante la duración del estudio.

Estudio 30 sobre clozapina

La eficacia de LAPENAX® fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, de 6 semanas de duración en el cual se comparó clozapina con benzotropina más clorpromazina. La población de estudio incluyó 319 pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento, con edades de entre 18 y 60 años, que cumplían los criterios DSM-III para la esquizofrenia, con antecedentes bien documentados de ser refractarios al tratamiento.

Los pacientes aptos de participar fueron asignados aleatoriamente para recibir clozapina sola (hasta 900 mg/día) o clorpromazina más benzotropina (hasta 1800 mg/día de clorpromazina, más de 6 mg/día de benzotropina).

La eficacia se evaluó utilizando la escala BPRS, la escala Clinical Global Impression (CGI), y la Escala NOSIE-30.

Al cabo de 6 semanas, clozapina fue significativamente superior a clorpromazina en todos los síntomas "positivos", "negativos" y generales de la BPRS (p <0,001), excepto la "grandeza" y la "puntuación total de la BPRS". Clozapina mostró un cambio significativamente superior en la escala CGI en comparación con clorpromazina partir de la semana 1 (p <0,001). Clozapina fue superior a clorpromazina en los seis factores NOSIE-30 y en los recursos totales desde las semanas 1 ó 2 (p <0,05 a 0,001). Las diferencias fueron estadísticamente significativas a favor de clozapina en los siguientes factores de la NOSIE: competencia social, interés social y aseo personal; en los recursos totales (p < 0,001), y en la irritabilidad y el retraso motor (p < 0,01 y < 0,05, respectivamente).

En resumen, la superioridad de clozapina no se limita a un aspecto concreto o dimensión de la psicopatología, clozapina demostró un efecto terapéutico de amplio espectro en todos los signos y síntomas psicóticos graves.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Estudio Clínico Sobre el Riesgo de Conducta Suicida recurrente

Ensayo InterSePT

La eficacia de clozapina en la reducción del riesgo de comportamiento suicida recurrente se evaluó en el EstudioInternacional de Prevención del Suicidio (InterSePTt), que fue un estudio de 24 meses de duración, prospectivo, aleatorizado, abierto, internacional, de grupos paralelos de comparación de clozapina frente a olanzapina en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV) considerados de correr riesgo de volver a experimentar comportamiento suicida.

Los pacientes cumplían con uno de los siguientes criterios:

- Intento de suicidio dentro de los 3 años anteriores a su evaluación inicial.
- Habían sido hospitalizados para evitar un intento de suicidio dentro de los 3 años anteriores a su evaluación inicial.
- Demostraron ideación suicida con un síntoma depresivo dentro de 1 semana antes de su evaluación inicial.
- Demostraron moderada a grave ideación suicida acompañada de alucinaciones comando de auto-lesionesdentro de 1 semana antes de su evaluación inicial.

Los pacientes reclutados fueron asignados al azar al tratamiento con olanzapina o clozapina en una relación aproximada 1:1. La dosificación fue flexible, con una dosis inicial de clozapina de 12,5 mg dos veces al día, aumentando la dosis hasta un rango de 200-900 mg/día. Los pacientes que recibieron olanzapina iniciaron con una dosis de 5 mg diarios, aumentando la dosis hasta un intervalo de 5-20 mg/día.

El criterio primario de valoración de la eficacia fue el tiempo transcurrido hasta que se produjo: 1) un intento de suicidio importante o un suicidio consumado; 2) una hospitalización por riesgo inminente de suicidio (o un aumento del nivel de vigilancia por riesgo de suicidio en pacientes ya hospitalizados), o 3) un empeoramiento de la tendencia suicida, reflejado por un "gran empeoramiento" o "empeoramiento muy importante" con respecto a los valores iniciales en la escala CGI-SS-BP. Objetivos secundarios de eficacia:

- Evaluación del número de criterios primarios de valoración de la eficacia eficacia en pacientes tratados con LAPENAX® en comparación con pacientes tratados con olanzapina.
- Comparación del riesgo de suicidio entre los pacientes esquizofrénicos tratados con LAPENAX®, en comparación con pacientes tratados con olanzapina, medido por el porcentaje de pacientes en los cuales ocurrió un suicidio consumado, tenían significativos intentos de suicidio, y tenían una hospitalización por riesgo inminente de suicidio.
- Evaluación del número de intervenciones de rescate que se requieren para prevenir suicidios en los pacientes tratados con LAPENAX® en comparación con las intervenciones de rescate requeridas por los pacientes tratados con olanzapina.
- Comparación de la intensidad de la ideación suicida entre los pacientes tratados con LAPENAX® y los pacientes tratados con olanzapina, medida por la variación de la en la escala de InterSept para el Pensamiento suicida (ISST-

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

BP) y en la CGI- SS-BP (escalas de 7 puntos y 5 puntos) según la clasificación ciega del psiquiatra.

Un total de 980 pacientes fueron aleatorizados para el estudio y 956 participantes recibieron la medicación de estudio. La edad media de los pacientes que ingresaron al estudio fue de 37 años (rango 18-69). La mayoría de los pacientes eran caucásicos (71%), el 15% Negro, el 1% fueron Oriental, y el 13% fueron clasificados como de "otras" razas.

Clozapina mostró un efecto global del tratamiento estadísticamente significativo en comparación con olanzapina para el criterio primario de valoración de la eficacia (p = 0,0309). El examen de los componentes indicó que el efecto del tratamiento para los eventos de tipo 1 fue estadísticamente significativo a favor de clozapina (p = 0,0316), con un hazard ratio [cociente de riesgo] de 0,76 (95% Intervalo de Confianza (IC): 0,58, 0,98). Del mismo modo, el efecto del tratamiento para los eventos de tipo 2 fue estadísticamente significativa a favor de clozapina (p = 0,0388), con un cociente de riesgo de 0,78 (IC 95%: 0,61 a 0,99).

Tabla 1 - Análisis primario: análisis de eventos múltiples de tiempo transcurrido hasta la primera aparición de Eventos Tipo 1 y Tipo 2 (población ITT)

Tipo de Evento[1]	Coeficiente de efecto del Tratamiento (Beta[2,3]) (EE)	p-valor[2]	Cociente de Riesgo [2,3]	95% IC para Cociente de Riesgo [2]
Tipo 1	-0,280 (0,130)	0,0316	0,76	0,58; 0,98
Tipo 2	-0,250 (0,121)	0,0388	0,78	0,61; 0,99
Combinado	-0,265 (0,123)	0,0309	--	--

[1] Evento Tipo 1 = un intento de suicidio significativo o la hospitalización por riesgo de suicidio inminente (incluyendo el nivel de aumento de la vigilancia), confirmado por SMB.
Evento Tipo 2= empeoramiento de la tendencia suicida, demostrado por una puntuación de 6 ó 7 en la escala de variación de 7 puntos de la CGI-SS-BP o por un empeoramiento implícito de la tendencia suicida reflejado por la aparición de un acontecimiento de tipo 1.
[2] Referido al plan de análisis estadístico detallado en el Apéndice 5.1, 1.1.5.3, para obtener información sobre el cálculo de estos parámetros.
[3] Cociente de riesgo <1 y beta <0 indica que Lapenax® es mejor que olanzapina.

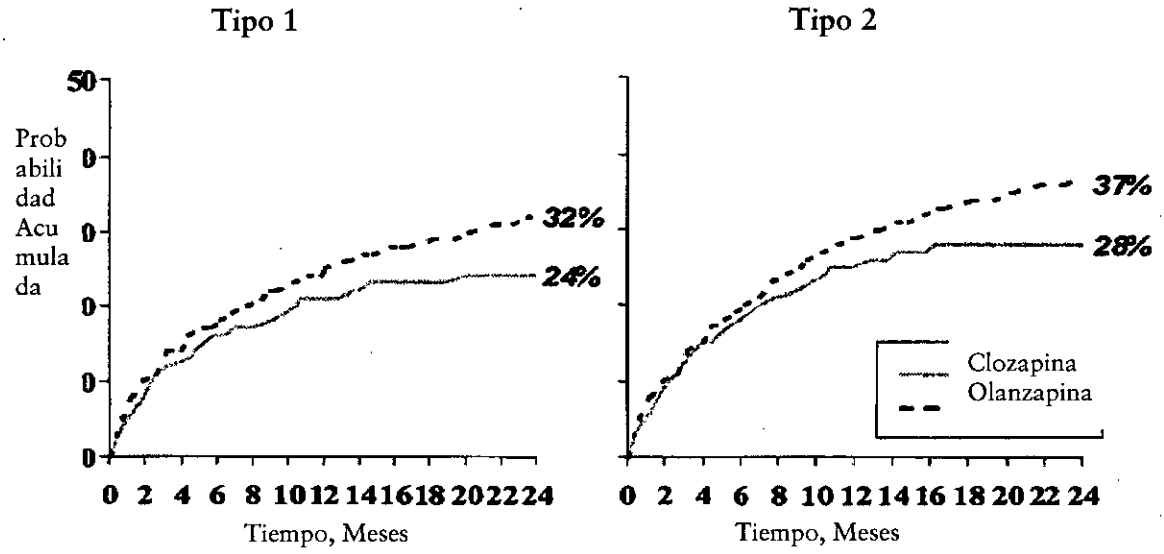
La probabilidad (Error Estándar, EE) de experimentar un evento de tipo 1 fue mayor para los pacientes tratados con olanzapina en comparación con los pacientes clozapina en todas las visitas. En la semana 104, el grupo de tratamiento con clozapina demostró una probabilidad significativamente menor de un evento en comparación con el grupo de tratamiento con olanzapina (24% para clozapina frente a 32% para olanzapina, IC 95% de la diferencia: 2%, 14%), ver Figura 1.

Similarmente, la probabilidad (EE) de sufrir acontecimientos de tipo 2 fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los tratados con clozapina en todas las

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

visitas. En la semana 104 , el grupo de tratamiento con clozapina presentó una probabilidad significativamente menor de un evento en comparación con el grupo tratado con olanzapina(28% para clozapina frente a 37% para olanzapina; IC 95% de la diferencia: 2%, 15%) y de tipo 2 (28% frente a 37%; IC 95% de la diferencia: 2% a 15%). Ver Figura 1.

Figura 1 - Estimaciones Kaplan-Meier de la probabilidad acumulada de Eventos tipo 1 o tipo 2



En comparación con olanzapina, clozapina redució el riesgo de suicidio (según lo medido por los intentos de suicidio y hospitalizaciones para prevenir el suicidio) en un 24% durante un período de 2 años. Este efecto beneficioso fue fundamentado por una reducción del número total de eventos y del número de intervenciones registradas necesarias para prevenir el suicidio, incluyendo el uso de antidepresivos y ansiolíticos como medicación concomitante.

Estudio clínico en la psicosis en la enfermedad de Parkinson

Un estudio aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos, multicéntrico se realizó para comparar la eficacia de clozapina en comparación con placebo para el tratamiento de la psicosis en pacientes con enfermedad de Parkinson (psicosis inducida por drogas que no responde al tratamiento habitual) y para comparar el efecto de clozapina con placebo en la función motora de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Este estudio incluyó un período de tratamiento doble ciego de 4 semanas, seguido de un tratamiento abierto de 12 semanas.

En el estudio participaron 60 pacientes de sexo masculino o femenino (32 recibieron clozapina, 28 recibieron placebo), que reunieron los criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson idiopática (por lo menos dos de los principales criterios es decir, temblor, rigidez, la acinesia y respuesta a L-dopa), El estudio tuvo una etapa de Hoehn y Yahr > 2 y con los siguientes criterios de psicosis inducida por antiparkinsonianos:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 59 MESA DE ENTRADAS

- Síntomas psicóticos durante un mínimo de dos semanas y que necesitaron tratamiento (≥ 4 puntos en los ítems P1 o P3 de la Positive and Negative Syndrome Scale;PANSS).
- Escala Mini Mental (MMS) ≥ 20.
- Ausencia de mejoría de los síntomas psicóticos o deterioro inaceptable de la función motora en un plazo de una semana pese a las medidas terapéuticas habituales
- Escala de Impresión Clínica Global de Gravedad (CGI-S) ≥ 4

Los pacientes recibieron clozapina o placebo durante 4 semanas, empezando con una fase de 10 días de aumento gradual de la dosis hasta un máximo de 50 mg (periodo 2). Todos los pacientes que completaron el periodo 2 recibieron clozapina durante 12 semanas con dosis flexibles de hasta 150 mg/día (periodo 3). Se intentó retirar la clozapina (a lo largo de 1 semana) y se efectuó una nueva evaluación 3 semanas después (periodo 4). El criterio primario de valoración de la eficacia fue la variación media de la puntuación de la CGI-S al final del período 2. El criterio secundario de valoración de la eficacia fue la variación media de la subpuntuación positiva de la PANSS al final del período 2. Sólo se observaron menores diferencias entre los dos grupos de tratamiento respecto a la historia de la enfermedad y las evaluaciones iniciales psiquiátricas y neurológicas, sólo.

Basado en la intención de tratar el análisis (N=60), el cambio medio en la puntuación CGI-S fue significativamente mayor en el grupo de clozapina en comparación con el grupo placebo (-1,8 frente a -0,6; p = 0,001) al final de periodo 2. Se logró una mejora significativa en la puntuación CGI-S en la semana 1 y se mantuvo en todos los puntos de período de 2 para el grupo de clozapina. Ver Tabla 2.

Tabla 2 - Cambio desde el inicio de CGI-S, población ITT (periodo 2)

Día de evaluación	LAPENAX®	Placebo	p-valor*
Día 7	-0,7 ± 1,06 (n=31)	-0,1 ± 0,66 (n=28)	0,0058
Día 14	-1,2 ± 1,08 (n=29)	-0,6 ± 1,22 (n=27)	0,0506
Día 21	-1,6 ± 1,31 (n=27)	-1,0 ± 1,28 (n=20)	0,099
Día 28	-2,0 ± 1,36 (n=27)	-0,8 ± 1,06 (n=20)	0,002
Fin del período 2	-1,8 ± 1,48 (n=32)	-0,6 ± 1,10 (n=28)	0,0010

Al final del período 2, el cambio medio en la puntuación positiva de la PANSS fue significativamente mayor en el grupo de clozapina que en el grupo placebo. Se obtuvo una mejora significativa en los resultados parciales positivos de la PANSS en la primera semana y se mantuvo en todos los puntos de tiempo posteriores. La reducción de los items individuales fueron significativas al final del período de 2 para todos los elementos. Ver Tabla 3.

Tabla 3 - Subpuntuación positiva de la PANSS, cambio desde el valor basal de la

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL
5084
A.N.M.A.T. FOLIO 60 MESA DE ENTRADAS

población ITT (periodo 2)

Día de evaluación	LAPENAX®	Placebo	p-value*
Día 7	-3,0 ± 3,69 (n=31)	-0,3 ± 1,58 (n=28)	0,0007
Día 14	-4,3 ± 3,72 (n=29)	-1,0 ± 1,76 (n=27)	0,0001
Día 21	-5,7 ± 3,50 (n=27)	-1,3 ± 3,51 (n=20)	0,0001
Día 28	-6,4 ± 3,27 (n=27)	-1,1 ± 3,09 (n=20)	0,0001
Fin del período 2	-5,6 ± 3,89 (n=32)	-0,8 ± 2,76 (n=28)	0,0001
*Los p-valores están basados en t-test			

Los pacientes tratados con clozapina durante el período 2 continuaron mejorando en ambos parámetros durante el período 3. La mejoría se incrementó ligeramente durante la administración prolongada al final del período 3 para los dos parámetros de eficacia, CGI-S (cambio de -2,5 para clozapina vs -1,8 para placebo) y PANSS (cambio de -7,7 para clozapina vs -4,8 para placebo).

Este estudio demostró la eficacia de clozapina en la reducción de los síntomas psicóticos en pacientes con Parkinson. La mejora en el criterio primario CGI, y en la subpuntuación global positiva de la PANSS fue significativamente mayor en los pacientes tratados con clozapina en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Se observaron diferencias significativas ya en la primera semana de tratamiento. Las mejoras en la psicosis que ocurrieron sin empeoramiento del parkinsonismo se mantuvieron durante el periodo abierto para clozapina.

Datos de toxicidad preclínica

Los datos preclínicos no revelaron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico (para toxicidad reproductiva, ver "**Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad**").

Mutagenicidad

Clozapina y/o sus metabolitos carecieron de potencial genotóxico cuando se investigaron para la inducción de mutaciones genéticas, aberraciones cromosómicas y daño primario del ADN en un espectro de pruebas de mutagenicidad *in vitro*. Tampoco se observó actividad genotóxica *in vivo* (prueba de micronúcleos de médula ósea en ratones).

Carcinogenicidad

En ratas Sprague-Dawley (CD) mantenidas a dieta durante 2 años, las dosis máximas toleradas de 35 mg/Kg por día no revelaron potencial carcinogénico de clozapina. Del mismo modo, dos estudios de alimentación de 1 año y medio en ratones Charles River (CD) no revelaron evidencia alguna de efectos tumorigénicos. En el primer

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

estudio, dosis orales de hasta 64 mg/Kg/día fueron administradas a los machos, y de hasta 75 mg/Kg/día a las hembras, respectivamente. En el segundo estudio, la dosis máxima que se administró fue de 61 mg/Kg/día a ambos sexos.

Toxicidad reproductiva

No se observó potencial embriotóxico o teratogénico de clozapina en ratas o conejos tratados con dosis orales de hasta 40 mg/Kg. En ratas macho tratadas durante 70 días antes del apareamiento con las misma dosis, la fertilidad no se vio afectada.

En las ratas hembras, la fertilidad, así como el desarrollo pre y postnatal de la descendencia, no se vieron afectados por el tratamiento oral con clozapina (dosis de hasta 40 mg/Kg/día) antes del apareamiento. Cuando las ratas fueron tratadas con esas mismas dosis durante el último período del embarazo y durante la lactancia, las tasas de supervivencia de las crías de madres lactantes tratadas disminuyeron, y los jovenes fueron hiperactivos. Sin embargo, no hubo ningún efecto duradero sobre el desarrollo de las crías después del destete.

POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

La dosis debe adaptarse a cada caso individual. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz para cada paciente. Son necesarios ajustes cautelosos de la dosis y su división en varias tomas para reducir al mínimo el riesgo de hipotensión, convulsiones y sedación.

El tratamiento con LAPENAX® sólo deberá iniciarse en aquellos pacientes con un recuento leucocitario $\geq 3500/mm^3$ ($3,5 \times 10^9/L$), y un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 2000/mm^3$ ($2,0 \times 10^9/L$), y dentro de los límites normales estandarizados.

El ajuste de la dosis está indicado en pacientes que además reciben fármacos que poseen interacciones farmacocinéticas con clozapina, tales como benzodiazepinas o inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ver "Interacciones").

Modo de administración

LAPENAX® se administra por vía oral.

Sustitución de un tratamiento previo con antipsicóticos por LAPENAX®

Por lo general se recomienda no administrar LAPENAX® junto con otros antipsicóticos. Cuando deba iniciarse el tratamiento con LAPENAX® en un paciente tratado con antipsicóticos orales, se recomienda reducir o suspender primero la administración de los otros antipsicóticos mediante una disminución progresiva de las dosis. En función de las circunstancias clínicas, el médico prescriptor deberá decidir si conviene o no interrumpir los otros antipsicóticos antes de iniciar el tratamiento con LAPENAX®.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

FOLIO 62

Esquizofrenia resistente al tratamiento

Inicio del tratamiento: el tratamiento se iniciará con 12,5 mg (medio comprimido de 25 mg) una o dos veces al día el primer día, seguidos de uno o dos comprimidos de 25 mg el segundo día. Si la tolerancia es buena, la dosis diaria puede entonces aumentarse gradualmente, con incrementos de 25 mg a 50 mg, para alcanzar una dosis de hasta 300 mg/día en un intervalo de 2 a 3 semanas. A continuación, en caso de que sea necesario, la dosis diaria se puede aumentar todavía más, con incrementos de 50 mg a 100 mg dos veces por semana o, preferentemente, una vez por semana.

Rango de dosis terapéuticas: en la mayoría de los pacientes se puede esperar una eficacia antipsicótica con 300-450 mg/día en dosis divididas. Algunos pacientes pueden ser tratados con dosis bajas y, algunos pacientes pueden necesitar dosis de hasta 600 mg/día. La dosis diaria total puede fraccionarse en forma desigual, con la mayor dosis ingerida a la hora de acostarse.

Dosis máxima: algunos pacientes pueden necesitar dosis más elevadas para obtener el máximo beneficio terapéutico, en cuyo caso se permiten aumentos prudentes (es decir, que no superen los 100 mg) hasta 900 mg/día. Sin embargo, se debe considerar que con dosis superiores a 450 mg/día puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (sobre todo de convulsiones).

Dosis de mantenimiento: tras alcanzar el beneficio terapéutico máximo, muchos pacientes pueden mantenerse eficazmente con dosis inferiores. Por lo tanto, se recomienda reajustar cuidadosamente la dosis mediante una disminución progresiva. El tratamiento debe mantenerse durante 6 meses como mínimo. Si la dosis diaria no excede de 200 mg, puede ser suficiente una única administración por la noche.

Finalización del tratamiento: si se tiene previsto terminar el tratamiento con LAPENAX®, se recomienda reducir gradualmente la dosis durante un período de una a dos semanas. Si fuese necesaria una interrupción brusca (p.ej., debido a leucopenia), deberá observarse cuidadosamente al paciente ante la posibilidad de recurrencia de los síntomas psicóticos y síntomas relacionados con el rebote colinérgico (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES") .

Reanudación del tratamiento: cuando han transcurrido más de 2 días desde la última dosis de LAPENAX®, el tratamiento debe reiniciarse con 12,5 mg (medio comprimido de 25 mg), una o dos veces durante el primer día. Si esta dosis se tolera bien, puede reajustarse la dosis hasta el nivel terapéutico de forma más rápida que en el tratamiento inicial. No obstante, en todo paciente que haya presentado un paro cardíaco y/o respiratorio durante el tratamiento inicial (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES")) y pudo posteriormente alcanzar una dosis terapéutica, el reajuste de la dosis debe realizarse con extremo cuidado.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Reducción del riesgo de conducta suicida en esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo

Las recomendaciones sobre la posología y la administración de LAPENAX®, en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento que se han descrito en el apartado precedente (POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN) deberán respetarse también al tratar a pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y riesgo de conducta suicida recurrente.

Para mantener la reducción del riesgo de conducta suicida se recomienda el uso de LAPENAX® durante por lo menos dos años. Se recomienda que luego de dos años de tratamiento, el riesgo de conducta suicida del paciente sea reevaluado; y que posteriormente, la decisión de continuar el tratamiento con LAPENAX® sea revisada en forma regular, basándose en las evaluaciones del riesgo de conducta suicida del paciente durante el tratamiento.

Trastornos psicóticos durante la enfermedad de Parkinson, en los casos en que ha fallado el tratamiento convencional

Inicio del tratamiento: la dosis inicial no debe exceder los 12,5 mg/día (medio comprimido de 25 mg), que se administrarán de noche. Posteriormente, se puede aumentar la dosis a razón de 12,5 mg, con un máximo de dos aumentos de 12,5 mg por semana y hasta un máximo de 50 mg, dosis que no se puede alcanzar hasta el final de la segunda semana. La dosis diaria total debe administrarse de preferencia en una sola toma por la noche.

Rango de dosis terapéuticas: la dosis media eficaz varía usualmente entre 25 y 37,5 mg/día. Llegado el caso en que el tratamiento de por lo menos una semana de duración con una dosis de 50 mg no proporcione una respuesta terapéutica satisfactoria, se puede aumentar cautelosamente la dosificación a razón de 12,5 mg/semana.

Dosis máxima: la dosis de 50 mg/día sólo se puede aumentar en casos excepcionales, sin sobrepasar jamás los 100 mg/día.

En caso de hipotensión ortostática, sedación extrema o confusión, se deben limitar o posponer los aumentos de dosis. Se debe vigilar la tensión arterial durante las primeras semanas de tratamiento.

Dosis de mantenimiento: Cuando haya una remisión completa de los síntomas psicóticos durante al menos dos semanas se puede aumentar la medicación antiparkinsoniana, siempre que lo permita el estado motor del paciente. Si esta estrategia provoca una recidiva de los síntomas psicóticos, la posología de LAPENAX® puede incrementarse a razón de 12,5 mg por semana, hasta un máximo de 100 mg/día, en una o dos tomas (ver más arriba).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Finalización del tratamiento: al finalizar el tratamiento, se aconseja efectuar una reducción gradual de la dosis a razón de 12,5 mg durante una semana como mínimo (de preferencia dos).

El tratamiento se ha de suspender de inmediato en caso de neutropenia o agranulocitosis, como se indica en "ADVERTENCIAS". En tal situación, la vigilancia psiquiátrica cuidadosa del paciente es imprescindible, dado que los síntomas pueden volver a manifestarse con rapidez.

Poblaciones especiales

Trastornos cardiovasculares

En pacientes con trastornos cardiovasculares (obsérvese que los trastornos cardiovasculares graves contraindican el tratamiento) la dosis inicial será de 12,5 mg en una toma el primer día, y se aumentará lentamente y con pequeños incrementos.

Disfunción renal

En pacientes con disfunción renal leve a moderada la dosis inicial será de 12,5 mg en una toma el primer día, y se aumentará lentamente y con pequeños incrementos.

Disfunción hepática

LAPENAX® se debe administrar con precaución en pacientes con disfunción hepática, sometiéndolos a controles periódicos de pruebas funcionales hepáticas (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos. Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia de LAPENAX® en los niños y adolescentes.

Pacientes mayores de 60 años

En pacientes mayores de 60 años, se recomienda que el tratamiento sea iniciado particularmente con dosis bajas (12,5 mg una vez al día el primer día) con subsecuentes incrementos de dosis restringidos a 25 mg/día.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a clozapina o a algún excipiente de LAPENAX®.
- Pacientes que no puedan realizarse exámenes sanguíneos periódicos.
- Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis tóxica (incluyendo la de causa farmacológica) o idiosincrática con excepción de granulocitopenia o agranulocitosis por quimioterapia previa.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

- Alteración de la función de la médula ósea.
- Epilepsia no controlada.
- Psicosis alcohólica y otras psicosis tóxicas, intoxicaciones medicamentosas, y estados comatosos.
- Colapso circulatorio y/o depresión del SNC de cualquier etiología.
- Trastornos renales o cardíacos graves (miocarditis)
- Enfermedad activa hepática asociada con náuseas, anorexia o ictericia; enfermedad hepática progresiva, falla hepática.
- Íleo paralítico
- No debe combinarse LAPENAX® con otros medicamentos susceptibles de producir agranulocitosis.
- No se recomienda la administración concomitante de LAPENAX® y antipsicóticos de acción prolongada ("depot").

ADVERTENCIAS

LAPENAX® puede provocar agranulocitosis. Su uso se limitará a los pacientes:

- **Con esquizofrenia que no respondan a los fármacos antipsicóticos clásicos o que no los toleren, o con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que presentan riego de conducta suicida recurrente (ver "INDICACIONES").**
- **Que tengan recuentos leucocitarios inicialmente normales ≥ 3500/mm³(≥3,5 x 10⁹/L), y recuento absoluto de neutrófilos ≥ 2000/mm³ (≥2,0 x 10⁹/L),**
- **Y en quienes se puedan realizar recuentos leucocitarios y de neutrófilos periódicos de la siguiente manera: semanalmente durante las 18 primeras semanas de tratamiento, y al menos cada 4 semanas mientras continúe el tratamiento. El monitoreo debe continuar durante el tratamiento y por 4 semanas después de la interrupción completa de LAPENAX® (ver "PRECAUCIONES" y "ADVERTENCIAS").**

Los médicos prescriptores deberán cumplir plenamente con las medidas de seguridad establecidas. En cada consulta se recordará al paciente que reciba LAPENAX® que se ponga en contacto inmediatamente con el médico de cabecera si comienza a desarrollarse cualquier tipo de infección. Se deberá prestar particular atención a los síntomas pseudogripales, como fiebre o dolor de garganta, y a cualquier otro signo de infección que pueda ser indicativo de neutropenia (ver "PRECAUCIONES" y "ADVERTENCIAS").

LAPENAX® debe ser administrado bajo estricta supervisión médica de acuerdo a las recomendaciones oficiales (ver "PRECAUCIONES" y "ADVERTENCIAS").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

PRECAUCIONES

Medidas especiales de precaución

Agranulocitosis

Debido a la relación de LAPENAX® con la agranulocitosis, las siguientes medidas de precaución son absolutamente imprescindibles:

- No deben utilizarse fármacos para los que se conoce un riesgo demostrado de mielosupresión simultáneamente con LAPENAX®. Además, deberá evitarse el uso concomitante de antipsicóticos de depósito de acción prolongada, pues en caso de necesidad (por ejemplo, en la granulocitopenia) es imposible eliminar con rapidez del organismo estos medicamentos, que son potencialmente mielodepresores.
- Los pacientes con antecedentes de trastornos primarios de médula ósea pueden ser tratados únicamente si los beneficios superan el riesgo. Antes de iniciar el tratamiento con LAPENAX®, deberán ser objeto de un estudio exhaustivo por parte de un hematólogo.
- Los pacientes con cifras bajas de leucocitos debido a neutropenia étnica benigna merecen especial consideración y solo pueden empezar a recibir LAPENAX® cuando el hematólogo lo autorice.

LAPENAX® debe administrarse bajo supervisión médica estricta, de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Recuento de leucocitos y monitoreo del número absoluto de neutrófilos

En los 10 días anteriores al inicio del tratamiento con LAPENAX® deberá determinarse el recuento de leucocitos y la fórmula leucocitaria para asegurarse que únicamente los pacientes con leucocitos normales ($\geq 3500/mm^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/L$)) y recuento absoluto de neutrófilos normal ($\geq 2000/mm^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/L$)), reciban LAPENAX®.

Después de comenzar el tratamiento con LAPENAX® el recuento de leucocitos y el recuento absoluto de neutrófilos, serán monitoreados semanalmente durante 18 semanas y posteriormente una vez cada 4 semanas como mínimo durante todo el tratamiento, y durante 4 semanas después de la interrupción completa de LAPENAX®.

Los médicos prescriptores deben cumplir estrictamente las medidas de seguridad establecidas. En cada consulta se recordará al paciente que se ponga en contacto inmediatamente con el médico tratante ante cualquier signo de infección. Se prestará especial atención a los síntomas pseudogripales, tales como fiebre o dolor de garganta, y a cualquier otro signo de infección, que puedan señalar la existencia de neutropenia. Inmediatamente se realizará un recuento diferencial de glóbulos blancos (fórmula leucocitaria) si existe algún signo o síntoma de infección.

Disminución en el recuento de leucocitos y/o en el número absoluto de neutrófilos

De acuerdo a la Disposición ANMAT N° 935/2000 que regula el Programa Actualizado de Monitoreo para Pacientes Ambulatorios e Internados Tratados con

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 67 MESA DE ENTRADAS

Clozapina, se establecen 4 rangos de alarma para el descenso en el recuento de leucocitos totales y/o neutrófilos.

Se considera leucopenia/granulocitopenia **LEVE** a un recuento de leucocitos total entre 3000-3500/mm3 y/o de neutrófilos entre 2000-1500/mm3. La conducta a seguir en tales casos será:

- Hemograma bisemanal (cada 48-72 hs.) sin suspensión de LAPENAX®

Se considera leucopenia/granulocitopenia **MODERADA** a un recuento de leucocitos total entre 3000-2000/mm3 y/o de neutrófilos entre 2000-1500/mm3. La conducta a seguir en estos casos será

- Hemograma diario
- Suspensión definitiva del tratamiento
- Control de signos de infección
- Se deberán realizar controles hematológicos hasta un mes después de normalizados los leucocitos y/o neutrófilos

Se considera leucopenia/granulocitopenia **SEVERA** a un recuento de leucocitos total menor a 2000/mm3 y/o de neutrófilos menor a 1000/mm3. La conducta a seguir en estos casos será:

- Hemograma diario
- Suspensión definitiva del tratamiento
- Control de signos de infección
- Supervisión por servicio de Hematología

Se considera **AGRANULOCITOSIS** a un recuento de neutrófilos menor a 500/mm3. La conducta a seguir en estos casos será:

- Hemograma diario
- Suspensión definitiva del tratamiento
- Derivación a servicio de Hematología para su correcto tratamiento con posible administración de factores estimulantes de colonias.

A los pacientes en los que se ha interrumpido LAPENAX® como resultado de una leucopenia no se les debe volver a administrar el fármaco.

Se recomienda que los valores hematológicos sean confirmados llevando a cabo dos recuentos sanguíneos en dos días consecutivos; A pesar de esto, LAPENAX® deberá ser discontinuado luego del primer recuento de sangre (117).

En la Tabla 4 se resume el Monitoreo sanguíneo.

Tabla 4 Monitoreo sanguíneo

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

M.S.M.A.T. FOLIO 68 MEDICAMENTOS

GRAVEDAD	RANGO	ACCIÓN REQUERIDA
LEVE	LEUCOCITOS: 3000-3500/mm3 NEUTRÓFILOS: 1500-2000/mm3	Hemograma bisemanal (cada 48/72 hs.) sin suspensión del tratamiento
MODERADA	LEUCOCITOS: 2000-2999/mm3 NEUTRÓFILOS: 1000-1499/mm3	Hemograma diario Suspensión definitiva del tratamiento Control de signos de infección Se deberán realizar controles hematológicos hasta un mes después de normalizados los leucocitos y/o neutrófilos
SEVERA	LEUCOCITOS: ≤ 1999/mm3 NEUTRÓFILOS: 500-999/mm3	Hemograma diario Suspensión definitiva del tratamiento Control de signos de infección Supervisión por servicio de Hematología
AGRANULOCITOSIS	NEUTRÓFILOS: ≤ 499/mm3	Hemograma diario Suspensión definitiva del tratamiento Derivación a servicio de Hematología Eventual administración de factores estimulantes de colonias

Interrupción de la terapia por causas no hematológicas

Los pacientes que han estado con LAPENAX® por más de 18 semanas y han interrumpido el tratamiento por razones no hematológicas durante más de 3 días, pero menos de 4 semanas deberán realizar recuento de leucocitos y recuento absoluto de neutrófilos, semanalmente por 6 semanas adicionales. Si no ocurren anormalidades hematológicas se harán controles cada 4 semanas. Si el tratamiento con LAPENAX® se interrumpió por 4 semanas o más, el monitoreo semanal es requerido por las próximas 18 semanas de tratamiento. (Ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION –

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

MODO DE ADMINISTRACION").

Otras precauciones

Eosinofilia

En caso de eosinofilia, se recomienda discontinuar LAPENAX® si el recuento absoluto de eosinófilos es mayor a 3000/mm^3. Se recomenzará la terapia únicamente después que el recuento de eosinófilos sea menor a 1000/mm^3.

Trombocitopenia

En caso de trombocitopenia se recomienda discontinuar LAPENAX® si el recuento de plaquetas es menor a 50000/mm^3.

Trastornos cardiovasculares

En pacientes con trastornos cardiovasculares (obsérvese que los trastornos cardiovasculares graves contraindican el tratamiento) la dosis inicial debe ser de 12,5 mg en una toma el primer día, aumentándola lentamente y con pequeños incrementos (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION").

Hipotensión ortostática

Durante el tratamiento con LAPENAX® puede aparecer hipotensión ortostática, con o sin síncope. En ocasiones raras (en torno a un caso por cada 3000 pacientes tratados con LAPENAX®) el colapso circulatorio puede ser profundo y acompañarse de paro cardíaco o respiratorio. Es más probable que estos sucesos ocurran durante la fase de ajuste inicial, en relación con incrementos rápidos de la dosis, pero en casos muy raros han aparecido incluso tras la primera dosis. Por lo tanto, los pacientes que inicien un tratamiento con LAPENAX® han de ser objeto de una estrecha supervisión médica. Raramente durante el primer mes de tratamiento y muy esporádicamente después, pueden aparecer taquicardias persistentes en reposo, acompañadas de arritmias, disnea o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Tales manifestaciones requieren una evaluación diagnóstica urgente que descarte una miocarditis, en especial durante el período de ajuste de la dosis. Si se confirma el diagnóstico de miocarditis debe suspenderse el tratamiento con Leponex. Estos signos y síntomas pueden aparecer en muy raras ocasiones en fases más avanzadas del tratamiento, y pueden deberse a una miocardiopatía. Se investigarán entonces las causas y, si se confirma el diagnóstico, se interrumpirá el tratamiento, a menos que los beneficios superen claramente los riesgos para el paciente.

En pacientes con enfermedad de Parkinson es necesario vigilar la tensión arterial en bipedestación y en decúbito supino durante las primeras semanas de tratamiento.

Infarto de miocardio

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Además, desde la comercialización se han notificado casos de infarto de miocardio, algunos de ellos mortales. La evaluación de la causalidad ha sido difícil en la mayoría de estos casos porque tenían cardiopatías preexistentes y posibles causas alternativas.

Prolongación del intervalo QTc

Como con otros antipsicóticos, se requiere precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas o con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QTc.

Como con otros antipsicóticos, se debe ejercer cautela cuando LAPENAX® se prescribe con otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

Eventos adversos cerebrovasculares

Se ha observado un aumento del riesgo de eventos adversos cerebrovasculares en la población de pacientes con demencia tratados con algunos antipsicóticos atípicos. No se conoce el mecanismo de este riesgo aumentado. No se puede excluir un aumento del riesgo con otros antipsicóticos ni en otras poblaciones de pacientes. LAPENAX® debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

Riesgo de tromboembolia

Como LAPENAX® puede causar sedación y aumento de peso, aumentando así el riesgo de tromboembolia, se deberá evitar la inmovilización de los pacientes.

Alteraciones metabólicas

Los antipsicóticos atípicos, entre ellos LAPENAX®, se han asociado a alteraciones metabólicas que pueden incrementar el riesgo cardiovascular y cerebrovascular. Entre ellas se encuentran la hiperglucemia, la dislipidemia y el aumento de peso. Aunque los antipsicóticos atípicos pueden producir algunas alteraciones metabólicas, cada uno de los fármacos de esta clase tiene su propio perfil de riesgos.

Hiperglucemia

En raras ocasiones se ha reportado hiperglucemia severa, que a veces condujo a la cetoacidosis/coma hiperosmolar, durante el tratamiento con LAPENAX® en pacientes sin antecedentes de hiperglucemia. Aunque la relación causal con LAPENAX® no ha sido establecida, la glucemia retornó a los niveles normales en la mayoría de los pacientes luego de la discontinuación de LAPENAX® y el retratamiento produjo una recurrencia de la hiperglucemia en unos pocos casos. El efecto de LAPENAX® sobre el metabolismo de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus no ha sido estudiado. Trastornos de tolerancia a la glucosa, hiperglucemia severa, cetoacidosis y coma hiperosmolar, fueron reportados en pacientes sin antecedentes previos de hiperglucemia. En pacientes diagnosticados de diabetes mellitus que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos se debe vigilar periódicamente un posible

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 71 MESA DE ENTRADAS

empeoramiento del control de la glucosa. En pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad o antecedentes familiares de diabetes) se debedeterminar la glucemia en ayunas al iniciar el tratamiento con antipsicóticos atípicos, y periódicamente durante el tratamiento. La exacerbación debe ser considerada en pacientes en tratamiento con LAPENAX® que desarrollan síntomas de hiperglucemia, tales como polidipsia, poliuria, polifagia o debilidad. En los pacientes que presenten síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse determinaciones de la glucemia en ayunas. En algunos casos la hiperglucemia se há resuelto al retirar el antipsicótico atípico, pero en otros ha sido necesario continuar con el tratamiento antidiabético a pesar de la retirada del medicamento sospechoso. En pacientes con hiperglucemia significativa desencadenada por el tratamiento debe considerarse la discontinuación de LAPENAX®.

Existe riesgo de alteración del balance metabólico, resultando en una ligera afectación en la homeostasis de la glucosa, y una posibilidad de enmascarar una condición pre-diabética o agravar una diabetes ya existente.

Dislipidemia

Se han observado alteraciones indeseables de los lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, entre ellos LAPENAX®. En los pacientes tratados con clozapina se recomienda una vigilancia clínica que incluya determinaciones iniciales y un seguimiento periódico de los lípidos.

Aumento de peso

Se han observado aumentos de peso con el uso de los antipsicóticos atípicos, entre ellos LAPENAX®. Se recomienda una vigilancia clínica del peso.

Convulsiones

LAPENAX® puede reducir el umbral convulsivo. En los pacientes con antecedentes de convulsiones, la dosis inicial debe consistir en una sola toma de 12,5 mg el primer día, aumentándola lentamente y con pequeños incrementos (ver "**POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION**").

Efectos anticolinérgicos

Dado que clozapina posee actividad anticolinérgica, puede producir efectos indeseables en todo el organismo. Debe vigilarse cuidadosamente a los pacientes con **hipertrofia prostática y/o glaucoma de ángulo estrecho.** Probablemente debido a sus propiedades anticolinérgicas, LAPENAX® se ha asociado con grados variables de **trastornos de la peristalsis intestinal**, desde **constipación** hasta **obstrucción intestinal, bolo fecal e íleo paralítico** (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En raras ocasiones estos casos han sido mortales.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Fiebre

Durante el tratamiento con LAPENAX®, los pacientes pueden presentar **elevaciones transitorias de la temperatura** por encima de 38°C, siendo esto más frecuente en el transcurso de las tres primeras semanas de tratamiento. Esta fiebre es por lo general benigna. En ocasiones puede asociarse con un aumento o descenso en la cifra de leucocitos. Los pacientes con fiebre deben ser evaluados cuidadosamente para descartar la posibilidad de una infección subyacente o la aparición de agranulocitosis. En presencia de fiebre elevada, se debería evaluar la posibilidad de un **Síndrome Neuroléptico Maligno** (SNM). Si se confirma el diagnóstico de este síndrome, la administración de LAPENAX® debe suspenderse inmediatamente y se adoptarán las medidas médicas apropiadas.

Poblaciones especiales

Trastornos hepáticos

Los pacientes con trastornos hepáticos estables pre-existentes pueden recibir LAPENAX®, pero regularmente deben realizarse pruebas de función hepática. Estas pruebas deben ser realizadas inmediatamente en pacientes que desarrollen síntomas de posible disfunción hepática tales como náuseas, vómitos y/o anorexia durante el tratamiento con LAPENAX®. Si la elevación de los valores es clínicamente relevante o si ocurre ictericia, el tratamiento con LAPENAX® se discontinuará. Pudiendo reanudarse (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION") únicamente cuando los resultados de las pruebas de función hepática sean normales. En tales casos la función hepática debe ser estrechamente monitoreada después de la re-introducción de LAPENAX®.

Disfunción renal

En pacientes con disfunción renal leve a moderada se recomienda una dosis inicial de 12,5 mg/día (medio comprimido de 25 mg) (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION").

Pacientes mayores de 60 años

Se recomienda que el tratamiento sea iniciado con una dosis especialmente baja (una única dosis de 12,5 mg el primer día) y los incrementos posteriores sean restringidos a 25 mg/día.

Los estudios clínicos de LAPENAX® no incluyeron un número suficiente de pacientes de 60 años y mayores como para determinar si responden en forma diferente o no respecto de los sujetos jóvenes.

Puede ocurrir hipotensión ortostática con el tratamiento con LAPENAX® y han habido raros reportes de taquicardia, la cual puede ser persistente, en pacientes que están tomando LAPENAX®. Los pacientes de 60 años o mayores, particularmente aquellos con compromiso de la función cardiovascular, pueden ser más susceptibles a estos efectos.

Los pacientes de 60 años o mayores pueden ser particularmente susceptibles a los

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

efectos anticolinérgicos de clozapina, tales como retención urinaria y constipación.

Pacientes de 60 años y mayores con psicosis relacionada con demencia

No se ha estudiado la eficacia ni la seguridad de clozapina en mayores de 60 años con psicosis relacionada con demencia. Los estudios observacionales indican que los pacientes con 60 años de edad o mayores con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos corren mayor riesgo de muerte. En la literatura publicada, los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un mayor riesgo de muerte cuando reciben tratamiento con antipsicóticos son, por ejemplo, sedación, presencia de enfermedades cardíacas (como arritmias) o enfermedades pulmonares (como neumonía con o sin aspiración). LAPENAX® debe usarse con precaución en pacientes de 60 años y mayores con demencia.

Efectos de rebote y de abstinencia

En caso de que sea necesario interrumpir bruscamente el tratamiento con LAPENAX® (p.ej., por leucopenia), es necesaria una observación cuidadosa del paciente para detectar la recurrencia de los síntomas psicóticos y la aparición de síntomas colinérgicos de rebote, tales como sudoración profusa, cefaleas, náuseas, vómitos y diarrea.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a la capacidad del LAPENAX® de causar sedación y reducir el umbral de convulsión, deberán evitarse actividades tales como conducir vehículos o manejar maquinaria, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Diskinesia tardía

En pacientes tratados con antipsicóticos puede producirse un síndrome que consiste en movimientos diskinéticos, involuntarios y potencialmente irreversibles. A pesar de que la prevalencia de este síndrome parece ser mayor en ancianos (especialmente mujeres), es imposible basarse en estimados de prevalencia para predecir, al iniciar el tratamiento, cuáles pacientes desarrollarán el síndrome con mayor probabilidad. Existen varias razones que predicen que LAPENAX® puede diferir de otros antipsicóticos en cuanto al potencial para inducir diskinesia tardía, incluyendo el hallazgo preclínico de presentar un efecto bloqueante dopaminérgico leve y el hallazgo clínico de una ausencia casi total de ciertos efectos extrapiramidales agudos, por ejemplo distonía. Se han reportado unos pocos casos de diskinesia tardía en pacientes tratados con LAPENAX®, que habían estado tratados previamente con otros antipsicóticos, por lo cual no se puede establecer una relación causal. No han habido reportes de diskinesia tardía directamente atribuibles a LAPENAX® solo. No obstante, no se puede concluir, sin poseer una mayor experiencia, que LAPENAX® es incapaz de producir este síndrome. Se cree que tanto el riesgo de desarrollar este síndrome como la posibilidad de que se convierta en irreversible aumentan con la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de drogas antipsicóticas administradas al paciente. Sin embargo, y aunque de forma mucho menos frecuente, el síndrome se puede desarrollar luego de un período relativamente breve a bajas

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

dosis. No existe un tratamiento conocido para los casos establecidos de diskinesia tardía, a pesar de que el síndrome puede remitir, parcial o completamente, si el tratamiento antipsicótico es suspendido. El tratamiento antipsicótico en sí mismo puede suprimir (total o parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y por ende potencialmente enmascarar el proceso subyacente. El efecto de la supresión de los síntomas sobre la evolución a largo plazo del síndrome es desconocida. Dadas estas consideraciones, LAPENAX® debe ser prescripto de forma de minimizar lo más posible la aparición de diskinesia tardía. Como con cualquier otro antipsicótico, el uso crónico de LAPENAX® debe ser reservado para pacientes que obtengan beneficios sustanciales de la droga. En tales pacientes, se debe buscar la mínima dosis y la menor duración posible del tratamiento. Debe reevaluarse en forma periódica la necesidad de un tratamiento continuado. Si se desarrollan signos y síntomas de diskinesia tardía en un paciente con LAPENAX®, se debe considerar la discontinuación de la droga. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con LAPENAX® aun en presencia de este síndrome.

Embolia pulmonar

Debe considerarse la posibilidad de embolia pulmonar en pacientes que reciben LAPENAX® y presentan trombosis venosa profunda, disnea aguda, dolor de pecho u otros signos y síntomas respiratorios. Se ha observado también trombosis venosa profunda en asociación con el tratamiento con LAPENAX®. No queda claro si la embolia pulmonar puede ser atribuida a LAPENAX® o a ciertas características de los pacientes que lo reciben, pero la aparición de trombosis venosa profunda o sintomatología respiratoria debe sugerir su presencia.

Uso en pacientes que requieren anestesia general

Se recomienda precaución en pacientes a quienes se les administra anestesia general debido a los efectos de LAPENAX® sobre el sistema nervioso central. Se debe consultar con el anestesiólogo acerca de la continuación de LAPENAX® en pacientes que tienen una cirugía programada.

Uso pediátrico

Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia de LAPENAX® en los niños.

Interacciones

Interacciones farmacodinámicas

Interacciones farmacodinámicas previsibles que hacen que no se recomiende el uso simultáneo

LAPENAX® no debe utilizarse simultáneamente con productos medicinales a los que se les reconoce un potencial considerable de producir mielosupresión (ver "Medidas especiales de precaución").

Como con otros antipsicóticos, se debe ejercer cautela cuando LAPENAX® se prescribe con otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc o que causen un

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

desequilibrio electrolítico.

Interacciones farmacodinámicas observadas a considerar

Se recomienda especial precaución cuando se inicia el tratamiento con LAPENAX® en pacientes que reciben (o han recibido recientemente) una benzodiazepina o cualquier agente psicotrópico, ya que estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de colapso circulatorio el cual, en raras ocasiones, puede ser profundo y conducir a un paro cardíaco y/o respiratorio (ver "Otras medidas de precaución").

La administración concomitante de litio u otros fármacos psicoactivos puede aumentar el riesgo de aparición de un Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM).

Se han recibido reportes raros pero serios de crisis convulsivas, incluyendo inicio de crisis en pacientes no epilépticos y casos aislados de sindrome confusional agudo (delirium) cuando se coadministró LAPENAX® con ácido valproico. Estos efectos posiblemente se deban a una interacción farmacodinámica, cuyo mecanismo no ha sido determinado.

Interacciones farmacodinámicas previsibles a considerar

Clozapina puede potenciar los efectos centrales del alcohol, los inhibidores de la MAO, y los depresores del SNC como narcóticos, antihistamínicos y benzodiazepinas.

Debido a la posibilidad de efectos aditivos, es fundamental tener precaución cuando se administre concomitantemente con sustancias que posean efectos anticolinérgicos, hipotensores o depresores respiratorios.

Debido a sus propiedades anti-alfa-adrenérgicas, clozapina puede reducir el efecto hipertensor de la norepinefrina o de otros agentes predominantemente alfa-adrenérgicos y revertir el efecto presor de la epinefrina.

Interacciones farmacocinéticas

Clozapina es sustrato de varias de las isoenzimas del CYP450, en particular 1A2 y 3A4. El riesgo de interacciones metabólicas causadas por un efecto sobre una isoforma en particular queda, por ende, minimizado. No obstante se requiere precaución en pacientes que se hallan recibiendo un tratamiento concomitante con otras sustancias que sean tanto inhibidoras o inductoras de estas enzimas.

No se ha observado hasta ahora ninguna interacción clínicamente relevante con antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas o antiarrítmicos del tipo I_c los cuales son conocidos por fijarse al citocromo P450 2D6.

Interacciones farmacocinéticas observadas a considerar

La administración concomitante de sustancias conocidas por inducir la actividad de las enzimas del citocromo P450 pueden disminuir los niveles plasmáticos de clozapina.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

- Las sustancias conocidas por inducir la actividad de 3A4 y con interacciones reportadas con clozapina incluyen, por ejemplo, carbamacepina, fenitoína y rifampicina.

La administración concomitante de sustancias conocidas por inhibir la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 pueden aumentar los niveles plasmáticos de la clozapina.

- Las sustancias conocidas por inhibir la actividad de las isoenzimas mayores involucradas en el metabolismo declozapina y con interacciones reportadas incluyen, por ejemplo, cimetidina, eritromicina (3A4), fluvoxamina (1A2) y ciprofloxacina (1A2).
- La concentración plasmática de clozapina es aumentada por la ingesta de cafeína (1A2) y disminuye cerca de un 50% luego de un período de 5 días sin cafeína.
- Se han registrado concentraciones plasmáticas elevadas de clozapina en pacientes que recibían las sustancias en combinación con Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (IRSS) tales como paroxetina (1A2), sertralina, fluoxetina o citolopram.

Interacciones farmacocinéticas previsibles a considerar

La administración simultánea de inductores de las enzimas del citocromo P450 puede reducir las concentraciones plasmáticas de clozapina.

- Los inductores conocidos de 1A2 incluyen, por ejemplo, omeprazol y el humo de tabaco. En casos de dejar de fumar tabaco súbitamente, puede aumentar la concentración plasmática de clozapina, llevando a un aumento de los efectos adversos.

La administración simultánea de inhibidores de la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de clozapina.

- Los inhibidores potentes de CYP3A, como los antimicóticos azólicos e inhibidores de la proteasa pueden también potencialmente aumentar las concentraciones plasmáticas de clozapina; sin embargo no se han reportado interacciones hasta la fecha.

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil y medidas anticonceptivas

Algunas mujeres tratadas con antipsicóticos distintos a LAPENAX® pueden volverse amenorreicas. Al cambiar dichos antipsicóticos por LAPENAX® pueden normalizarse las menstruaciones. Por ello, en las mujeres en edad de procrear deben tomarse medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo

Los estudios de reproducción en animales no han mostrado indicios de alteración de la fertilidad o daño fetal atribuibles a clozapina. Sin embargo, no se ha comprobado la inocuidad del empleo de LAPENAX® en las mujeres embarazadas. Por lo tanto,

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

LAPENAX® sólo debería utilizarse en el embarazo si el beneficio esperado supera claramente cualquier riesgo potencial.

Efectos no teratogénicos

Los recién nacidos que han sido expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. En estos niños, se han notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y desordenes de la alimentación. Estas complicaciones han variado en intensidad; mientras que en algunos casos los síntomas se han auto-limitado, en otros han requerido el apoyo de la unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

Los fármacos antipsicóticos, incluyendo LAPENAX®, sólo deberían utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Los estudios en animales indican que clozapina se excreta en la leche materna y tiene efectos en las crías lactantes. Por lo tanto, las madres tratadas con LAPENAX® no deberían amamantar a sus hijos.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos de clozapina son mayormente predecibles basados en sus propiedades farmacológicas con excepción de la agranulocitosis (ver "ADVERTENCIAS" y "Medidas especiales de precaución").

Las reacciones adversas más graves de clozapina son la agranulocitosis, convulsiones, efectos cardiovasculares y fiebre (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES"). Los efectos colaterales más frecuentes son somnolencia o sedación, mareos, taquicardia, estreñimiento e hipersalivación.

Los datos de los ensayos clínicos revelan que en una proporción variable de pacientes tratados con clozapina (entre un 7,1% y un 15,6%) hubo que interrumpir el tratamiento debido a acontecimientos adversos que podían atribuirse de forma razonable a clozapina. Los acontecimientos más frecuentes que se consideraron causa de interrupción fueron leucopenia, somnolencia, mareos (con exclusión de vértigo) y trastornos psicóticos.

Las reacciones adversas se hallan listadas (ver "Tabla 6") por frecuencia, usando la siguiente clasificación: *Muy frecuente* (≥1/10), *frecuente* (≥1/100, <1/10), *poco frecuente* (≥1/1000, <1/100), *raro* (≥1/10000, <1/1000), *muy raro* (<1/10000), incluyendo reportes aislados. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 78 MERA DE ENTRADAS

Tabla 6: Frecuencia de efectos adversos emergentes del tratamiento estimados por reporte espontáneo y de estudios clínicos

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	
Frecuente	Leucopenia/disminución del recuento de glóbulos blancos/neutropenia, eosinofilia, leucocitosis.
Poco frecuente	Agranulocitosis.
Raro	Anemia.
Muy raro	Trombocitopenia, trombocitemia.
Trastornos nutricionales y del metabolismo	
Frecuente	Aumento de peso.
Raro	Diabetes agravada, alteración de la tolerancia a la glucosa, diabetes de reciente comienzo,
Muy raro	Coma hiperosmolar, cetoacidosis, hiperglucemia severa, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	Disartria.
Poco frecuente	Disfemia.
Raro	Agitación, inquietud.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Somnolencia/sedación, mareos.
Frecuente	Crisis/convulsiones/mioclonías, síntomas extrapiramidales, acatisia, temblor, rigidez, cefalea.
Poco frecuente	Síndrome neuroléptico maligno.
Raro	Confusión, delirio
Muy raro	Disquinesia tardía, síntomas obsesivo-compulsivos.
Trastornos oculares	
Frecuente	Visión borrosa.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 429 ENTRADA

Trastornos cardíacos	
Muy frecuente	Taquicardia.
Frecuente	Cambios en el ECG.
Raro	Colapso circulatorio, arritmias, miocarditis, pericarditis.
Muy raro	Cardiomiopatía.
Trastornos del sistema vascular	
Frecuente	Síncope, hipotensión postural, hipertensión.
Raro	Tromboembolismo.
Trastornos respiratorios	
Raro	Aspiración de comida ingerida, neumonía e infección de las vías respiratorias bajas que puede ser fatal.
Muy raro	Depresión respiratoria/Paro respiratorio.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente	Constipación, hipersalivación.
Frecuente	Nauseas, vómitos, boca seca.
Raro	Disfagia.
Muy raro	Obstrucción intestinal/íleo/bolo fecal, hipertrofia de glándula parótida.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuente	Elevación de enzimas hepáticas.
Raro	Pancreatitis, hepatitis, ictericia colestática.
Muy raro	Necrosis hepática fulminante.
Trastornos de piel y tejidos subcutáneos	
Muy raro	Reacciones de piel.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuente	Retención urinaria, incontinencia urinaria.
Muy raro	Nefritis intersticial.
Trastornos del sistema reproductivo	
Muy raro	Priapismo.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Otros *Frecuente* *Muy raro*	Hipertermia benigna, alteraciones en la regulación de la temperatura/Transpiración, fatiga. Muerte súbita.
Investigaciones *Raro*	Aumento de CPK.

Reacciones adversas al medicamento registradas en notificaciones espontáneas y en la literatura médica (frecuencia desconocida)

En la Tabla 7 se presentan, clasificadas por clases de sistemas u órganos afectados (MedDRA), las reacciones adversas al medicamento registradas desde la comercialización de LAPENAX® mediante notificaciones espontáneas y casos descritos en la literatura médica. Dado que se han notificado de forma voluntaria en una población de tamaño desconocido y están sujetas a factores de confusión, resulta imposible determinar la frecuencia de estas reacciones adversas registradas desde la comercialización, por lo que se han clasificado como de frecuencia «*desconocida*». Las reacciones adversas se presentan según las clases de sistemas u órganos afectados (MedDRA) y, dentro de cada clase, por orden decreciente de gravedad.

Tabla 7: Reacciones adversas al medicamento registradas en notificaciones espontáneas y en la literatura médica (*frecuencia desconocida*)

Trastornos del sistema Inmune Angioedema (183), vasculitis leucocitoclástica
Trastornos del sistema nervioso Síndrome colinérgico, alteraciones electroencefalográficas.
Trastornos cardíacos Infarto de miocardio mortal en algunos casos, dolor torácico / angina de pecho.
Trastornos respiratorios Congestión nasal.
Trastornos gastrointestinales Diarrea, molestias abdominales o pirosis o dispepsia, colitis.
Trastornos hepatobiliares Esteatosis hepática, necrosis hepática, hepatotoxicidad, fibrosis hepática, cirrosis hepática, trastornos del hígado incluyendo los acontecimientos adversos hepáticos que conducen a consecuencias peligrosas para la vida tales como lesión del hígado (hepática, colestásica y mixta), insuficiencia hepática que puede ser fatal y trasplante

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

de hígado.
Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos **Trastornos en la pigmentación (183)**
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo Debilidad muscular, espasmos musculares, mialgias, lupus eritematoso sistémico.
Trastornos renales y urinarios Insuficiencia renal, Enuresis.

Se han observado muy raros casos de taquicardia ventricular, paro cardiaco y prolongación del intervalo QT, los cuales pueden estar asociados con Torsades des Pointes, aunque no existe una relación causal concluyente con el empleo de este medicamento.

SOBREDOSIFICACION

En casos de sobredosificación intencional o accidental aguda con LAPENAX®, para la cual se dispone de información sobre el resultado, la mortalidad hasta la fecha es aproximadamente de un 12%. La mayoría de los casos mortales estaban asociados con insuficiencia cardíaca o neumonía causada por aspiración y se presentaron a dosis superiores a 2000 mg. También ha habido informes de pacientes que se han recuperado de una sobredosificación en exceso de 10000 mg. Sin embargo, en algunos sujetos adultos, principalmente los que no estaban expuestos anteriormente a LAPENAX®, la ingestión de dosis de 400 mg provocó estados comatosos peligrosos para la vida del enfermo y, en un caso, muerte. En niños de baja edad, la ingestión de 50 mg a 200 mg ocasionó una fuerte sedación o coma sin ser mortal.

Signos y síntomas

Somnolencia, letargia, coma, arreflexia; confusión, alucinaciones, agitación, delirio, síntomas extrapiramidales, hiperreflexia; convulsiones; hipersalivación, midriasis, visión borrosa; termolabilidad; hipotensión, colapso; taquicardia, arritmias cardíacas; neumonía por aspiración, disnea, depresión respiratoria o insuficiencia respiratoria.

Tratamiento

No hay antídotos específicos contra LAPENAX®.

Lavado gástrico y/o administración de carbón activado en un plazo de 6 horas tras la ingesta de LAPENAX® (la hemodiálisis y la diálisis peritoneal no son muy eficaces). Tratamiento sintomático con control de la función cardíaca, de la respiración y del equilibrio electrolítico y ácido-base. Debe evitarse el uso de epinefrina en el tratamiento de la hipotensión por la posibilidad de un efecto paradojal.

Es necesaria una supervisión médica estrecha durante 5 días como mínimo por la posibilidad de reacciones tardías.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

5084

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital mas cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

PRESENTACIONES

LAPENAX® 25 mg: Envases con 10, 20, 30, 100 y 500 comprimidos, siendo estos dos últimos de *"Uso Exclusivo de Hospitales"*.

LAPENAX® 100 mg: Envases con 10, 15, 20, 30, 90, 100 y 500 comprimidos, siendo estos dos últimos de *"Uso Exclusivo de Hospitales"*.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 34.562.

® Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharmaceuticals UK Ltd – Horsham, West Sussex, Reino Unido.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC – Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

CDS: 20/01/2014

ORIGINAL 5084

A.N.M.A.T. FOLIO 83 MESA DE ENTRADAS

Novartis

INFORMACION PARA EL PACIENTE

LAPENAX®

CLOZAPINA

Comprimidos

Venta bajo receta archivada - Psicotrópico Lista III — Industria Inglesa

Administración exclusiva bajo monitoreo

Lea atentamente este prospecto antes de comenzar a tomar este medicamento.

Conserve este prospecto. Usted puede puede necesitar volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido recetado sólo para usted. No lo entregue a otras personas ni lo use para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta severamente, o si Ud. aprecia cualquier otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Fórmula

Cada comprimido de Lapenax® 25 mg contiene:

Clozapina.....25 mg

Excipientes: estearato de magnesio 0,25 mg; sílice coloidal anhidra 1,00 mg; talco 2,00 mg; povidona 4,50 mg; almidón de maíz 14,25 mg; lactosa monohidrato 48,00 mg.

Cada comprimido de Lapenax® 100 mg contiene:

Clozapina.....100 mg

Excipientes: estearato de magnesio 1,00 mg; sílice coloidal anhidra 4,00 mg; talco 8,00 mg; povidona 18,00 mg; almidón de maíz 57,00 mg; lactosa monohidrato 192,00 mg.

En este prospecto

¿Qué es Lapenax® y para que se utiliza?

Antes de tomar Lapenax®

Forma de utilizar Lapenax®

Posibles efectos adversos de Lapenax®

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

5084

A.N.M.A.T FOLIO 84 MESA DE ENTRADAS

¿Cómo conservar Lapenax®?

Presentaciones

¿Donde dirigirse para mayor información?

¿Qué es Lapenax® y para qué se utiliza?

Lapenax® comprimidos contiene una sustancia llamada clozapina. Este medicamento pertenece a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos.

Lapenax® se utiliza para tratar a las personas que padecen esquizofrenia y han sido tratados con otros medicamentos antipsicóticos y no se beneficiaron satisfactoriamente o quienes no toleran otros medicamentos antipsicóticos por sus efectos secundarios.

Lapenax® también se utiliza para tratar a las personas que padecen esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (esquizofrenia con los trastornos del estado de ánimo) con riesgo de conducta suicida recurrente.

La esquizofrenia es una enfermedad mental que implica alteraciones en el pensamiento, en las reacciones emocionales y en el comportamiento.

Además, Lapenax® se utiliza para tratar trastornos del pensamiento, emocionales y conductuales en pacientes con enfermedad de Parkinson, cuando el tratamiento estándar ha fallado. La enfermedad de Parkinson es un trastorno crónico (persistente) del cerebro. Afecta principalmente a la forma en que el cerebro coordina los movimientos de los músculos en las diversas partes del cuerpo.

¿Cómo actúa Lapenax® ?

Lapenax® actúa predominantemente uniéndose y bloqueando los receptores D4(o receptores de Dopamina)ubicados en el cerebro. Lapenax® también tiene débil actividad de unión y bloqueo a los receptores D1, D2, D3 y D5 en el cerebro así como otros receptores que potencialmente tienen alguna contribución a su eficacia.

Monitoreo durante el tratamiento con Lapenax®

Durante su tratamiento con Lapenax® a usted se le realizarán análisis de sangre para monitorear sus glóbulos blancos de acuerdo a lo dispuesto por la Disposición ANMAT N° 935/2000 que regula el Programa Actualizado de Monitoreo para Pacientes Ambulatorios e Internados Tratados con Clozapina.

Dicho programa determina que antes de utilizar Lapenax® usted deberá hacerse un examen de sangre para asegurarse de que puede tomar esta medicación. Luego de este examen inicial, se le realizará un control hematológico por semana durante las primeras 18 semanas de tratamiento. Luego de este período inicial, los controles se realizarán mensualmente mientras dure el tratamiento y hasta 1 mes después de haber terminado el tratamiento con clozapina.

La frecuencia de los análisis puede variar si aparece alguna alarma en los resultados de sus análisis. Es **importante que usted asista a los controles sanguíneos recomendados por su médico.**

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A. FOLIO 85 MESA DE ENTRADA

Si usted padece alto nivel de azúcar en sangre (diabetes), su médico puede comprobar su nivel de azúcar en sangre con regularidad. Lapenax® puede provocar alteraciones en los lípidos sanguíneos. Lapenax® puede causar aumento de peso. Su médico puede controlar su peso y los niveles de lípidos en sangre.

Si usted tiene alguna pregunta acerca de cómo Lapenax® actúa o porqué este medicamento le ha sido recetado a usted, consulte a su médico.

Antes de tomar Lapenax®

Solo puede tomar Lapenax® si su médico se lo precribe.

Siga atentamente todas las instrucciones de su médico, incluso cuando éstas difieran de la información contenida en este prospecto.

Antes de tomar Lapenax®, le harán una prueba de sangre para asegurarse de que usted puede tomar este medicamento.

No tome Lapenax®:

- **Si usted es alérgico** a clozapina o a cualquiera de los componentes de Lapenax® mencionados anteriormente en este prospecto.
- **Si usted no** puede realizarse los análisis sanguíneos periódicos.
- Si a usted alguna vez le han diagnosticado un recuento de glóbulos blancos bajo, excepto si esto fue luego de un tratamiento para cáncer.
- **Si usted padece o padeció alguna vez** enfermedad de médula ósea.
- **Si usted tiene** problemas hepáticos, renales o cardíacos.
- **Si usted padece** convulsiones no controladas.
- **Si usted tiene** problemas con el alcohol o abuso de drogas.
- **Si usted padece o alguna vez padeció** constipación severa, obstrucción intestinal o cualquier otra condición que haya afectado su intestino.

Si algo de lo mencionado es aplicable a usted, **avise a su médico antes de tomar Lapenax®.**

Si usted piensa que es alérgico a Lapenax® (Clozapina), consulte a su médico antes de tomar Lapenax®.

Cuidados especiales con Lapenax®:

- **Si usted ha padecido** un accidente cerebrovascular, una enfermedad cardíaca o si tiene antecedentes familiares de conducción cardíaca anormal llamada "prolongación del intervalo QTc".
- **Si usted padece** de agrandamiento de la próstata, convulsiones, glaucoma (enfermedad que aumenta la presión de los ojos), diabetes o algún otro problema médico serio.

Si alguno de estos puntos aplica a Ud., **dígaselo a su médico antes de tomar Lapenax®**

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A. FOLIO 86 DE ENTRADA

- **Consulte a su médico de inmediato** ante la aparición del siguiente conjunto de síntomas: rigidez muscular, elevación de la temperatura corporal, agitación, ritmo cardíaco rápido, fluctuaciones extremas en la presión arterial y convulsiones.
- **Consulte a su médico de inmediato** ante el primer signo de resfrío, gripe, fiebre, dolor de garganta, o cualquier otra infección. Lapenax® puede reducir el número de glóbulos blancos de la sangre y dar lugar a una mayor sensibilidad a la infección. Su médico deberá chequear su recuento de glóbulos blancos y tomar otras medidas si es necesario.
- **Consulte inmediatamente a su médico si usted experimenta** latidos cardíacos rápidos e irregulares que persisten durante el reposo, posiblemente acompañados de dificultad para respirar, hinchazón de los pies o piernas. Estos efectos pueden ocurrir especialmente al comienzo del tratamiento y su doctor puede necesitar tomar otras medidas.
- Mientras toma Lapenax®, usted puede tener mareos o desmayos, especialmente al comienzo del tratamiento. Esto es a causa de una disminución de la presión sanguínea.
- Han sido reportados con Lapenax® ataques del corazón que pueden conducir a la muerte.
- Lapenax® puede causar somnolencia y puede hacerlo permanecer en cama por períodos prolongados de tiempo. Además puede provocar aumento de peso. Todo esto puede conducir a la formación de coágulos de sangre en algunos pacientes.

Si usted tiene alguno de estos síntomas, **informe a su médico inmediatamente.**

Si está tomando otra medicación

Informe a su médico o farmacéutico si usted está o ha estado recientemente recibiendo alguna otra medicación. Recuerde aquellas que no han sido prescriptas por el médico.

Éstas incluyen píldoras para dormir, tranquilizantes, drogas antialérgicas, antibióticos, medicamentos para tratar la depresión, convulsiones o úlceras estomacales y medicamentos efectivos contra infecciones por virus u hongos.

Estas medicaciones pueden interferir con su tratamiento.

Tomando Lapenax® con alimentos y bebidas

- Interacción con el alcohol: Lapenax® puede aumentar los efectos del alcohol. Usted no debe beber alcohol mientras está tomando Lapenax®.
- Los niveles de Lapenax® en sangre pueden ser afectados por acciones tales como dejar de fumar o cambiar el número de bebidas que contienen cafeína que usted toma por día. **Informe a su médico** de cualquier cambio en sus hábitos.

Personas de edad avanzada (60 años o mayores)

Su médico podrá necesitar ajustar su tratamiento si usted tiene 60 años o más.

Informe a su médico o farmacéutico si usted padece una enfermedad llamada demencia.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 487 HOJA DE ENTRADAS

Niños y adolescentes

Su uso en niños y adolescentes no se recomienda.

Mujeres embarazadas y en período de lactancia

Informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Lapenax® si Ud. está embarazada o cree que puede estarlo. Su médico discutirá con Ud. los beneficios y riesgos potenciales de usar este medicamento durante el embarazo.

Consulte inmediatamente a su médico si quedase embarazada durante el tratamiento con Lapenax®. Los bebés recién nacidos de madres que han tomado medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo pueden presentar mayor riesgo de desarrollar miembros rígidos, temblores, agitación, rigidez muscular, flacidez muscular, somnolencia, respiración corta y superficial, y desordenes de la alimentación después del parto. En algunos casos estos síntomas pueden auto-limitarse, en otros casos, los bebés pueden requerir apoyo de la unidad de cuidados intensivos u hospitalización.

Informe a su médico si Ud. está en período de lactancia. Clozapina, el ingrediente activo de Lapenax®, puede excretarse en la leche materna y afectar a su bebé. Ud. no deberá amamantar mientras recibe Lapenax®.

Mujeres en edad fértil y anticoncepción

Algunas mujeres tratadas con algunos antipsicóticos han tenido períodos de menstruación irregulares o no tuvieron menstruación. Puede ocurrir un regreso a los ciclos menstruales normales como resultado de cambiar de otros antipsicóticos a Lapenax®. En estas circunstancias, Ud. debe asegurarse de utilizar un método de anticoncepción confiable.

Conducir vehículos y utilizar maquinarias

Lapenax® puede causar somnolencia, especialmente al comienzo del tratamiento. Por lo tanto, deberá evitar conducir o manejar maquinarias hasta que se haya acostumbrado a la medicación y la somnolencia haya desaparecido.

Forma de utilizar Lapenax®

Siga rigurosamente las indicaciones de su médico. No exceda las dosis recomendadas

¿Cuánto Lapenax® tomar?

Su médico le dirá cuántos comprimidos de Lapenax® y con qué frecuencia deberá tomarlos.

Tratamiento de los trastornos de esquizofrenia o esquizoafectivo en las personas que de otro modo podrían intentar suicidarse

El tratamiento usualmente comienza con medio comprimido de 25 mg (12,5 mg) una o dos veces el primer día. Su médico irá incrementando gradualmente la dosis hasta llegar a la dosis ideal para usted.

Su tratamiento continuará con una dosis diaria de Lapenax® entre 300 mg y 450 mg. Algunas personas pueden requerir dosis mayores hasta un máximo de 900 mg por día.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 88 MESA DE ENTRADAS

Trastornos del pensamiento, emocionales y conductuales en pacientes con enfermedad de Parkinson

El tratamiento suele comenzar con medio comprimido de 25 mg (12,5 mg) por la noche; luego, la dosis se aumenta de a poco hasta dar con la dosis ideal para usted.

El tratamiento prosigue con una dosis diaria de Lapenax® de entre 25 mg y 37,5 mg, la que se administrará usualmente en una sola toma nocturna.

Algunas personas quizás necesiten dosis de hasta 50 mg por día. En circunstancias excepcionales su médico puede prescribirle una dosis mayor, que nunca debe sobrepasar los 100 mg diarios.

Durante las primeras semanas de tratamiento le medirán su tensión arterial.

¿Cuándo tomar Lapenax®?

Tomando Lapenax® a la misma hora cada día, le ayudará a recordar cuándo debe tomar su medicamento.

¿Cómo tomar Lapenax® ?

Tome Lapenax® comprimidos por vía oral.

¿Durante cuánto tiempo tomar Lapenax®?

Siga tomando Lapenax® como su médico le indique.

Si usted tiene preguntas acerca de cuánto tiempo debe tomar Lapenax®, consulte con su médico o su farmacéutico.

Si usted tomó más Lapenax® de lo debido (En caso de sobredosificación)

Si Ud. accidentalmente tomó demasiados comprimidos de Lapenax®, **comuníquese inmediatamente con su médico o farmacéutico.** Usted puede requerir atención médica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Si se olvidó de tomar Lapenax®

Si olvidó una dosis, tómela ni bien recuerde que la ha olvidado. Sin embargo, si es la hora de su nueva dosis o si faltan menos de 4 horas para la dosis siguiente, deje de lado los comprimidos olvidados y tome su próxima dosis a la hora habitual.

No ingiera una dosis doble para compensar la que olvidó.

Si no ha tomado Lapenax® durante más de dos días, no reinicie la toma de la medicación y contacte a su médico lo antes posible.

Si deja de tomar Lapenax®

Riesgo de síndrome de abstinencia

No discontinúe repentinamente Lapenax®.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 89 DE ENTRADAS

Si este medicamento debe ser discontinuado por cualquier razón, su médico reducirá la dosis gradualmente a lo largo de 1 a 2 semanas para evitar efectos secundarios. La interrupción repentina de Lapenax® o la reducción rápida de su dosis, puede causar efectos secundarios.

Por esta razón, es muy importante que usted y los que cuidan de Ud., sean capaces de reconocer los signos que se producen al discontinuar el tratamiento de Lapenax® .

Si la interrupción repentina de Lapenax® fuera necesaria, el paciente puede experimentar síntomas psicóticos y síntomas de abstinencia tales como sudoración profusa, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y diarrea.

Si usted tiene cualquiera de los síntomas mencionados anteriormente, informe a su médico inmediatamente. Estos signos pueden ser seguidos por efectos secundarios más graves, a menos que se traten de inmediato.

Posibles efectos adversos de Lapenax®

Consulte con su médico inmediatamente si Ud. padece cualquier síntoma inesperado mientras está tomando Lapenax®, aún si piensa que no está relacionado con la medicación.

Algunos efectos pueden ser serios y requieren atención médica:

Muy frecuentes: Estos efectos secundarios pueden afectar a más de 10 de cada 100 pacientes

- **Latidos cardíacos rápidos e irregulares que persisten durante el reposo,** posiblemente acompañados de dificultad para respirar e hinchazón de pies o piernas.

Frecuentes: estos efectos secundarios pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes

- **Signos de infección** tales como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras bucales. Lapenax® puede disminuir el número de globulos blancos en la sangre y producir una alta sensibilidad a las infecciones.
- Convulsiones.
- Alto nivel de un tipo específico de células blancas de la sangre, aumento del recuento de glóbulos blancos.
- Pérdida de la conciencia, desmayos.

Poco frecuentes: estos efectos secundarios pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes

- Fiebre, calambres musculares, fluctuación de la presión arterial, desorientación, confusión.

Raros: estos efectos secundarios pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes

- Disminución significativa de la presión arterial.
- Dolor en el pecho debido a la inflamación del músculo del corazón.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 90 MESA DE ENTRADAS

- Dolor en el pecho debido a la inflamación del revestimiento exterior del corazón.
- Coágulos de sangre.
- Bajo nivel de glóbulos rojos.
- Presencia de alimentos dentro del pulmón.
- **Signos de infección respiratoria o neumonía** como fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancias (silbidos en el pecho).
- Dolor abdominal debido a la inflamación del páncreas.
- Piel y ojos amarillos, náuseas y/o pérdida del apetito, orina oscura: signos de trastorno del hígado: hepatitis.

Muy raros: estos efectos secundarios pueden afectar a menos de 1 de cada 10000 pacientes

- Sangrado espontáneo o posibles moretones signos de un bajo nivel de plaquetas en sangre (trombocitopenia).
- Altos niveles de plaquetas en sangre.
- Alteración en la orientación/confusión, náuseas/vómitos, micción excesiva, dolor abdominal, altos niveles de azúcar en sangre.
- Dolor en el pecho, latidos irregulares del corazón e insuficiencia cardíaca.
- Respiración corta y superficial.
- Sensación de malestar, vómitos con constipación grave/prolongada.
- Piel amarilla debido a una hepatitis aguda, dolor abdominal.
- Inflamación de los riñones.
- Erección prolongada.
- Muerte súbita inexplicable.

Frecuencia no conocida: Estos efectos secundarios también pueden ocurrir, pero la frecuencia no se conoce

- Sudoración profusa, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y diarrea (síntomas del síndrome colinérgico).
- Ataque al corazón que puede causar la muerte.
- Dolor opresivo en el pecho (signos de insuficiente flujo sanguíneo y oxígeno al músculo del corazón).
- Insuficiencia renal.
- Trastornos hepáticos incluyendo enfermedad de hígado graso, muerte de las células del hígado, toxicidad hepática/lesión.
- Trastornos hepáticos que impliquen el reemplazo de tejido normal del hígado por tejido cicatrizal que conduce a la pérdida de la función hepática, incluyendo aquellos eventos hepáticos que conducen a consecuencias peligrosas para la vida, como insuficiencia hepática (que puede conducir a la muerte), lesión hepática

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 91 MESA DE ENTRADAS

(lesión de las células del hígado, conducto biliar en el hígado, o ambos) y trasplante de hígado.

- Reacciones alérgicas(inflamación principalmente de la cara, la boca y la garganta, así como, la lengua, que pueden causar picazón o dolor.

Si Ud. experimenta alguno de estos efectos, **avise inmediatamente a su médico.**

Algunos efectos secundarios son muy frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar a más de 10 de cada 100 pacientes

- Somnolencia.
- Mareos.
- Latidos rápidos del corazón.
- Estreñimiento, informe a su médico si el estreñimiento empeora.
- Aumento de la producción de saliva.

Algunos efectos secundarios son frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar a entre 1 y10 de cada 100 pacientes

- Aumento de peso.
- Dificultad en el habla.
- Movimientos anormales, incapacidad para iniciar el movimiento, incapacidad para permanecer inmóvil, inquietud sentimiento interno, miembros rígidos, manos temblorosas.
- Agitación / temblores
- Rigidez muscular.
- Dolor de cabeza.
- Visión borrosa, dificultades en la lectura.
- Cambios en el ECG.
- Sensación de mareo al ponerse de pie debido a la disminución de la presión arterial.
- Aumento de la presión arterial.
- Náuseas, vómitos, sequedad de boca.
- Enzimas hepáticas elevadas.
- Problemas en la micción o en la retención de la orina.
- Fiebre.
- Cansancio.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

5084

A.N.M.A.T. FOLIO 92 MESA DE ENTRADAS

Algunos efectos secundarios son poco frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes

- Tartamudez

Algunos efectos secundarios son raros

Estos efectos secundarios pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes

- Sed excesiva, sequedad de boca y orinar en grandes volúmenes pueden ser síntomas de un alto nivel de azúcar en sangre (diabetes). Si usted experimenta cualquiera de estos síntomas, informe a su médico tan pronto como sea posible, Lapenax® puede causar o empeorar la diabetes.
- Confusión.
- Latidos del corazón irregulares.
- Dificultad al tragar.
- Aumento de las enzimas musculares.

Algunos efectos secundarios son muy raros

Estos efectos secundarios pueden afectar a menos de 1 de cada 10000 pacientes

- Colesterol alto.
- Nivel alto de ácidos grasos en sangre.
- Movimientos involuntarios sin propósito, como muecas, chasquido de labios, pestañeo rápido de ojos.
- Pensamientos obsesivos y comportamientos obsesivos y repetitivos.
- Hinchazón de las glándulas en las mejillas.
- Reacciones de la piel.

Algunos otros efectos secundarios también pueden ocurrir, pero la frecuencia no se conoce

- Cambios en el electroencefalograma (EEG).
- Diarrea.
- Malestar estomacal, ardor de estómago, malestar estomacal después de comer.
- Debilidad muscular.
- Espasmos musculares.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

5084

A.N.M.A.T. FOLIO 93 MESA DE ENTRADAS

- Dolor muscular.
- Congestión nasal.
- Enuresis nocturna.
- Erupción, manchas rojas-purpúreas, fiebre o picazón debido a inflamación de los vasos sanguíneos
- Inflamación del colon resultando en diarrea, dolor abdominal, fiebre.
- Cambio en el color de la piel.
- Erupción cutánea en forma de mariposa, dolor de articulaciones, dolor muscular, fiebre y fatiga (lupus eritematoso).

Informe a su médico si algunos de estos lo afecta severamente. Si Ud. nota algún otro efecto no deseado no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

¿Cómo conservar Lapenax®?

Consevar a menos de 30°C.

No utilice Lapenax® después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

No utilice ningún envase de Lapenax® que esté dañado o muestra signos de deterioro.

PRESENTACIONES

LAPENAX® 25 mg: Envases con 10, 20, 30, 100 y 500 comprimidos, siendo estos dos últimos de *"Uso Exclusivo de Hospitales"*.

LAPENAX® 100 mg: Envases con 10, 15, 20, 30, 90, 100 y 500 comprimidos, siendo estos dos últimos de *"Uso Exclusivo de Hospitales"*.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 34.562.

® Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharmaceuticals UK Ltd – Horsham, West Sussex, Reino Unido.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

5084

A.N.M.A.T. FOLIO 94 MESA DE ENTRADAS

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC – Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ESPECIALIDAD MEDICINAL SUJETA A FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA

ANTE LA APARICION DE EVENTOS NO DESEADOS DESCRIPTOS O NO EN EL PRESENTE PROSPECTO, DEBERA COMUNICARSE A :

SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

Av. de Mayo 869 Piso 11 (C1084AAD) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fax: (011) 4340-0866

Tel: (011) 4340-0800 (int. 1164)

ó

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

PROGRAMA MEDICO DE FARMACOVIGILANCIA INTENSIVO

Línea Gratuita 0800 555 0231

BPL: 20/01/2014

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado