



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-125699934-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-125699934-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO FABRA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CLOZAPINA FABRA / CLOZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / 25, 100 mg; aprobado por Certificado N° 43.474.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO FABRA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada CLOZAPINA FABRA / CLOZAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / 25, 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-152454337-APN-DERM#ANMAT; los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-152454319-APN-DERM#ANMAT; los nuevos proyectos de rotulo secundario 25 mg obrantes en los documentos: IF-2023-152454354-APN-DERM#ANMAT; los nuevos proyectos de rotulo secundario 100 mg obrantes en los documentos: IF-2023-152454366-APN-DERM#ANMAT y los nuevos proyectos de rotulo secundario UEH obrantes en los documentos: IF-2023-152454374-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.474, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-125699934-APN-DGA#ANMAT

F1b

rp



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

**PROYECTO DE ROTULO HOSPITALARIO  
CLOZAPINA FABRA  
CLOZAPINA  
Comprimidos  
ADMINISTRACION EXCLUSIVA BAJO MONITOREO**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**Contenido neto:** 500 comprimidos

**Fórmula:**

**Cada comprimido contiene:**

CLOZAPINA FABRA 25 mg

Excipientes: Povidona, Almidón, Talco, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Lactosa c.s.p.

**Posología:** ver prospecto adjunto.

**Partida:**

**Vencimiento:**

**Conservación:** Mantener a temperatura menor de 30°C, al abrigo de la luz y la humedad.

**USO HOSPITALARIO**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

**Certificado N°:** 43.474

**Director técnico:**

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.



LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 –Munro – Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216 - info@fabra.com.ar - www.fabra.com.ar

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente



Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

**Nota:** Similar rótulo llevarán los envases que contienen 1000 comprimidos.

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-125699934 rot sec UEH

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.25 20:35:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.25 20:35:12 -03:00

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO  
CLOZAPINA FABRA  
CLOZAPINA  
Comprimidos  
ADMINISTRACION EXCLUSIVA BAJO MONITOREO**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**Contenido neto:** 30 comprimidos

**Fórmula:**

CLOZAPINA FABRA 100 mg

**Cada comprimido contiene:**

Clozapina	.....	100 mg
Povidona	.....	18 mg
Almidón	.....	57 mg
Talco	.....	8 mg
Dióxido de silicio coloidal	.....	4 mg
Estearato de magnesio	.....	3,8 mg
Lactosa c.s.p	.....	380 mg

**Posología:** ver prospecto adjunto.

**Partida:**

**Vencimiento:**

**Conservación:** Mantener a temperatura menor de 30°C, al abrigo de la luz y la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

**Certificado N°:** 43.474

**Director técnico:**

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente



**LABORATORIOS FABRA S.A.**  
**ESPECIALIDADES MEDICINALES**

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas



**LABORATORIOS FABRA S.A.**

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 –Munro – Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216 - [info@fabra.com.ar](mailto:info@fabra.com.ar) - [www.fabra.com.ar](http://www.fabra.com.ar)

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

**Nota:** Similar rótulo llevarán los envases que contienen 15, 20, 40, 50, 60, 90 y 100.

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-125699934 rot sec 100 mg

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.25 20:34:57 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.25 20:34:58 -03:00

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO  
CLOZAPINA FABRA  
CLOZAPINA  
Comprimidos  
ADMINISTRACION EXCLUSIVA BAJO MONITOREO**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**Contenido neto:** 30 comprimidos

**Fórmula**

CLOZAPINA FABRA 25 mg

**Cada comprimido contiene:**

Clozapina	.....	25 mg
Povidona	.....	4,5 mg
Almidón	.....	14,25 mg
Talco	.....	2 mg
Dióxido de silicio coloidal	.....	1 mg
Estearato de magnesio	.....	0,95 mg
Lactosa c.s.p	.....	95 mg

**Posología:** ver prospecto adjunto.

**Partida:**

**Vencimiento:**

**Conservación:** Mantener a temperatura menor de 30°C, al abrigo de la luz y la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

**Certificado N°:** 43.474

**Director técnico:**

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente



**LABORATORIOS FABRA S.A.**  
**ESPECIALIDADES MEDICINALES**

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas



**LABORATORIOS FABRA S.A.**

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 –Munro – Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216 - [info@fabra.com.ar](mailto:info@fabra.com.ar) - [www.fabra.com.ar](http://www.fabra.com.ar)

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

**Nota:** Igual texto llevarán los rótulos para las presentaciones que contienen 15, 20, 40, 50, 60, 90 y 100.

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-125699934 rot sec 25 mg

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.25 20:34:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.25 20:34:44 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

### CLOZAPINA FABRA

#### CLOZAPINA Comprimidos

#### ADMINISTRACION EXCLUSIVA BAJO MONITOREO

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### FORMULA:

##### CLOZAPINA FABRA 25 mg

Cada comprimido contiene:

Clozapina	.....	25 mg
Povidona	.....	4,5 mg
Almidón	.....	14,25 mg
Talco	.....	2 mg
Dióxido de silicio coloidal	.....	1 mg
Estearato de magnesio	.....	0,95 mg
Lactosa c.s.p	.....	95 mg

##### CLOZAPINA FABRA 100 mg

Cada comprimido contiene:

Clozapina	.....	100 mg
Povidona	.....	18 mg
Almidón	.....	57 mg
Talco	.....	8 mg
Dióxido de silicio coloidal	.....	4 mg
Estearato de magnesio	.....	3,8 mg
Lactosa c.s.p	.....	380 mg

#### ACCION TERAPEUTICA:

Antipsicótico atípico. ATC 05AH02.

#### INDICACIONES:

CLOZAPINA FABRA está indicada para el manejo de pacientes con enfermedades severas esquizofrénicas que no han presentado una respuesta adecuada al tratamiento con drogas antipsicóticas comunes. Debido a los riesgos significativos de agranulocitosis y ataques asociados con su uso CLOZAPINA FABRA deberá ser usada únicamente en pacientes que



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

no presentaron respuesta adecuada a drogas antipsicóticas estándar, debido tanto a una respuesta inadecuada o a la inhabilidad de llegar a una dosis efectiva sin provocar efectos adversos intolerables.

Debido a los riesgos significativos de agranulocitosis y ataques presentes como riesgos continuos durante el tratamiento, los pacientes con tratamiento prolongados que no muestren una aceptable respuesta clínica no deberán continuar con el mismo. Además, los pacientes que necesiten un tratamiento continuo y que presente respuestas clínicas beneficiosas deberán ser reevaluados periódicamente.

Clozapina está también indicado en trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### *Mecanismo de acción*

Clozapina ha demostrado ser un fármaco antipsicótico diferente de los antipsicóticos clásicos. En estudios farmacológicos, clozapina no induce catalepsia ni inhibe el comportamiento estereotipado inducido por amfetamina o apomorfina. Posee una acción bloqueante débil sobre los receptores dopaminérgicos (D1, D2, D3 y D5), pero muestra potentes efectos sobre el receptor D4.

#### *Efectos farmacodinámicos*

Clozapina tiene un potente efecto anti- $\alpha$ -adrenérgico, anticolinérgico, antihistamínico e inhibidores de la reacción de excitación. También ha demostrado poseer propiedades antiserotonérgicas.

#### *Eficacia clínica y seguridad*

Clínicamente, clozapina produce una rápida y notable sedación y posee un potente efecto antipsicótico en pacientes esquizofrénicos resistentes a otros tratamientos. En estos casos, clozapina ha mostrado ser efectivo mejorando tanto los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia principalmente en ensayos a corto plazo.

Además, se han descrito mejorías en algunos aspectos de la disfunción cognitiva.

Comparado con los antipsicóticos clásicos, clozapina produce menos reacciones extrapiramidales mayores, tales como distonía aguda, efectos adversos de tipo parkinsoniano y acatisia. En contraste con los antipsicóticos clásicos, clozapina no produce aumento de los niveles de prolactina o los aumenta mínimamente evitando así efectos adversos tales como ginecomastia, amenorrea, galactorrea e impotencia.

Una reacción adversa potencialmente grave del tratamiento con clozapina es la granulocitopenia y agranulocitosis con una incidencia estimada del 3% y 0,7% respectivamente. Teniendo en cuenta este riesgo, el uso de clozapina debe limitarse a pacientes resistentes al tratamiento o pacientes con psicosis en el curso de la enfermedad de

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Parkinson cuando hayan fallado otras terapias y a los cuales se les pueda realizar exámenes hematológicos regulares.

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### *Absorción*

La absorción de clozapina administrado por vía oral es del 90-95%; los alimentos no influyen en la velocidad ni en el grado de absorción.

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

#### *Distribución*

En estado estacionario, cuando se administra dos veces al día, los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en término medio a las 2,1 horas (intervalo 0,4 a 4,2 horas) y el volumen de distribución es de 1,6 l/kg. Clozapina se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 95%.

#### *Biotransformación*

Clozapina se metaboliza de forma prácticamente completa antes de su excreción mediante el CYP1A2 y CYP3A4, y en cierta medida mediante el CYP2C19 y CYP2D6. De los metabolitos principales, solamente el metabolito desmetilo es activo. Sus acciones farmacológicas recuerdan las de la clozapina, pero son considerablemente más débiles y de menor duración.

#### *Eliminación*

Su eliminación es bifásica con una semivida de eliminación terminal media de 12 horas (intervalo 6-26 horas). Después de dosis únicas de 75 mg la semivida de eliminación terminal media fue de 7,9 horas, aumentando hasta 14,2 horas cuando se alcanzan condiciones de estado estacionario por administración de dosis diarias de 75 mg durante como mínimo 7 días. Solamente se detectan trazas de fármaco inalterado en orina y heces, excretándose aproximadamente el 50% de la dosis administrada en orina y el 30% en heces.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

### **Posología y administración:**

La dosis debe ajustarse individualmente. Para cada paciente debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Para las dosis no realizables/practicables con una sola concentración, existen otras concentraciones de este medicamento. Se precisa un ajuste cuidadoso de la dosis y una pauta de tratamiento en dosis divididas para minimizar el riesgo de hipotensión, convulsiones y sedación.



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

El inicio del tratamiento con clozapina se restringirá a aquellos pacientes con recuento leucocitario  $\geq 3.500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) y un recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 2.000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) dentro de los límites normales estandarizados.

La dosis deberá ajustarse en pacientes que reciban simultáneamente fármacos que presentan interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas con clozapina, tales como benzodiazepinas o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

### **Cambio de un tratamiento antipsicótico previo a clozapina**

En general, se recomienda que clozapina no se utilice en combinación con otros antipsicóticos. Cuando el tratamiento con clozapina va a instaurarse en un paciente que recibe terapia antipsicótica oral, se recomienda retirar primero este tratamiento mediante reducción progresiva de la dosis.

Se recomiendan las dosis siguientes:

#### **Pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento**

##### *Inicio del tratamiento*

12,5 mg una o dos veces el primer día, seguido de 25 mg una o dos veces el segundo día. Si se tolera bien, la dosis diaria puede entonces aumentarse lentamente en incrementos de 25 mg a 50 mg con el fin de alcanzar una dosis de hasta 300 mg/día en 2 ó 3 semanas. A continuación, si es necesario, la dosis diaria puede aumentarse en incrementos de 50 mg a 100 mg cada media semana o preferiblemente a intervalos semanales.

##### *Rango de dosis terapéutico*

En la mayoría de los pacientes, puede esperarse eficacia antipsicótica con una dosis de 200 a 450 mg/día administrados en tomas divididas. La dosis total diaria puede ser fraccionada de forma no uniforme, administrándose la dosis mayor al acostarse.

##### *Dosis máxima*

Para obtener el beneficio terapéutico óptimo, algunos pacientes pueden necesitar dosis superiores; en estos casos son permisibles aumentos prudenciales (sin exceder los 100 mg) hasta una dosis máxima de 900 mg/día. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, a dosis superiores a 450 mg/día, aumenta la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas (en particular convulsiones).

##### *Dosis de mantenimiento*

Después de alcanzar el beneficio terapéutico máximo, muchos pacientes pueden mantenerse de modo efectivo con dosis inferiores. Por lo tanto, se recomienda un ajuste descendente cauteloso. El tratamiento deberá mantenerse como mínimo 6 meses. Si la dosis diaria no excede de 200 mg, puede ser factible una única administración por la noche.

##### *Finalización del tratamiento*

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

interrupción brusca, se deberá vigilar estrechamente al paciente en relación a la aparición de reacciones por retirada.

#### *Reinicio del tratamiento*

En pacientes, en quienes el intervalo desde la última dosis de clozapina exceda de 2 días, debe reiniciarse el tratamiento con 12,5 mg administrados una o dos veces el primer día. Si esta dosis es bien tolerada, es posible ajustar la dosis al nivel terapéutico más rápidamente que lo recomendado para el tratamiento inicial. Sin embargo, en aquellos pacientes que hubieran experimentado previamente un paro respiratorio o cardíaco con la dosificación inicial, pero que después fueron dosificados con éxito hasta una dosis terapéutica, el reajuste de dosis debe realizarse con muchísima precaución.

### **Trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar**

#### *Inicio del tratamiento*

La dosis inicial no debe superar los 12,5 mg/día, tomados por la noche. Posteriormente la dosis se aumentará en incrementos de 12,5 mg, con un máximo de dos incrementos a la semana hasta un máximo de 50 mg, los cuales no deben alcanzarse hasta el final de la segunda semana. La cantidad diaria total deberá tomarse en una única dosis, preferiblemente por la noche.

#### *Rango de dosis terapéutico*

La dosis media efectiva se encuentra entre 25 mg y 37,5 mg/día. En el caso de que el tratamiento, durante un mínimo de una semana con una dosis de 50 mg, no proporcionara una respuesta terapéutica satisfactoria, la dosis puede aumentarse con cuidado mediante incrementos de 12,5 mg/semana.

#### *Dosis máxima*

La dosis de 50 mg/día sólo deberá sobrepasarse en casos excepcionales y la dosis máxima de 100 mg/día no debe excederse nunca.

Si aparece hipotensión ortostática, sedación intensa o confusión, deberán limitarse o retrasarse los aumentos de dosis. Durante las primeras semanas de tratamiento deberá controlarse la presión arterial.

#### *Dosis de mantenimiento*

Cuando los síntomas psicóticos hayan desaparecido completamente durante al menos dos semanas, es posible aumentar la medicación antiparkinsoniana si así lo permite el estado motor del paciente. Si esto provoca la reaparición de los síntomas psicóticos, puede aumentarse la dosis de clozapina con incrementos de 12,5 mg/semana, hasta un máximo de 100 mg/día tomados en una o dos dosis (ver más arriba).

#### *Finalización del tratamiento*

Se recomienda una reducción gradual de la dosis, en fracciones de 12,5 mg, durante un periodo de al menos una semana (preferiblemente dos semanas).



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

El tratamiento ha de interrumpirse inmediatamente en caso de neutropenia o agranulocitosis. En este caso, es esencial un cuidadoso control psiquiátrico del paciente ya que los síntomas pueden reaparecer rápidamente.

## **Poblaciones especiales**

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Se recomienda administrar con precaución clozapina a pacientes con insuficiencia hepática y monitorizar de forma regular la función del hígado (ver sección: advertencias).

### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de clozapina en niños o adolescentes menores de 16 años de edad, ya que los datos disponibles de seguridad y eficacia en estos pacientes son insuficientes. No debe utilizarse en este grupo de edad hasta que se disponga de más datos.

### *Pacientes de 60 años y mayores*

Se recomienda iniciar el tratamiento a una dosis particularmente baja (12,5 mg administrados en una sola toma el primer día) y restringir los posteriores incrementos de dosis a 25 mg/día.

## **FORMA DE ADMINISTRACION**

Clozapina se administra por vía oral. El comprimido debe tomarse con agua.

## **CONTRAINDICACIONES:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes a los que no se les pueda realizar análisis sanguíneos periódicamente.
- Antecedentes de granulocitopenia/agranulocitosis tóxica o idiosincrásica (con la excepción de granulocitopenia/agranulocitosis producida por quimioterapia previa).
- Antecedentes de agranulocitosis inducida por clozapina.
- El tratamiento con clozapina no debe iniciarse concomitantemente con sustancias de las que se conoce que tienen potencial importante para causar agranulocitosis; debe evitarse el uso concomitante con antipsicóticos de depot.
- Función alterada de la médula ósea.
- Epilepsia no controlada.
- Psicosis alcohólica u otras psicosis tóxicas, intoxicación por fármacos, estados comatosos.
- Colapso circulatorio y/o depresión del SNC de cualquier etiología.
- Trastornos renales o cardíacos severos (por ejemplo miocarditis).
- Enfermedad hepática activa asociada a náuseas, anorexia o ictericia; enfermedad hepática progresiva, insuficiencia hepática.
- Ileo paralítico.

## **ADVERTENCIAS:**

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

#### Agranulocitosis:

Clozapina puede causar agranulocitosis. Esta reacción puede ser fatal si no se detecta rápidamente y la terapia es interrumpida.

La incidencia de agranulocitosis y la tasa de mortalidad en aquellos pacientes que hayan desarrollado agranulocitosis han disminuido de forma clara desde la instauración de los recuentos leucocitarios y de los recuentos absolutos de neutrófilos. Las siguientes medidas de precaución son, por tanto, obligatorias y deberán realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Debido a los riesgos asociados con clozapina, su uso está limitado a pacientes en los que el tratamiento esté indicado y:

- que hayan tenido inicialmente un recuento de leucocitos normal (recuento leucocitario  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ), y recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) y,
- a los que se les pueda realizar regularmente recuentos leucocitarios y recuentos absolutos de neutrófilos semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento y como mínimo a intervalos de 4 semanas posteriormente. Los controles han de continuar durante todo el tratamiento y durante 4 semanas tras la interrupción completa del mismo.

Antes de iniciar el tratamiento con clozapina, debe realizarse un análisis de sangre (ver "agranulocitosis"), una historia clínica completa y un examen médico. Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca o en los que se detecten hallazgos cardíacos anormales durante el examen médico deben ser remitidos a un especialista para que se le realicen otras exploraciones, entre ellas un ECG y solo se tratará al paciente si los beneficios esperados superan claramente los riesgos. El médico que instaure el tratamiento deberá valorar la realización de un ECG antes del tratamiento.



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

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

Antes de iniciar el tratamiento, el médico debe asegurarse de que el paciente no ha experimentado previamente una reacción hematológica adversa a clozapina que necesitara la interrupción del tratamiento. Las prescripciones no deben realizarse para periodos superiores al intervalo entre dos análisis de sangre.

La interrupción inmediata del tratamiento con clozapina es obligatoria si el recuento leucocitario es menor de  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) o el recuento absoluto de neutrófilos es menor de  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) en cualquier momento durante el tratamiento con clozapina. Los pacientes a los que se les haya interrumpido el tratamiento con clozapina como resultado de alteraciones en el recuento leucocitario o en el recuento absoluto de neutrófilos no deberán ser re-expuestos a clozapina.

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

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

En los pacientes que presentan recuentos leucocitarios bajos debido a neutropenia étnica benigna el tratamiento con clozapina debe iniciarse solo si el hematólogo da su consentimiento.

#### *Control del recuento leucocitario y del recuento absoluto de neutrófilos*

Antes de iniciar el tratamiento con clozapina debe realizarse un recuento leucocitario y fórmula hemática diferencial, en los 10 días previos, para asegurar que solamente reciban clozapina los pacientes con recuento leucocitario normal y recuento absoluto de neutrófilos normal (recuento leucocitario  $\geq 3.500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) y recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 2.000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ )). Después del inicio del tratamiento con clozapina, debe realizarse y monitorizarse semanalmente el recuento leucocitario y el recuento absoluto de neutrófilos, durante las primeras 18 semanas y a continuación, al menos a intervalos de 4 semanas.

El control debe continuar durante todo el tratamiento y durante 4 semanas tras la interrupción completa de clozapina o hasta que se haya producido la recuperación hematológica. En cada consulta debe recordarse al paciente que contacte inmediatamente con el médico que le trata si empieza a desarrollar cualquier tipo de infección, fiebre, dolor de garganta u otros síntomas

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente

similares a la gripe. Deberá realizarse inmediatamente un recuento leucocitario y una fórmula hemática diferencial si se producen signos o síntomas de infección.

**Recuento leucocitario o recuento absoluto de neutrófilos bajo**

Si durante el tratamiento con clozapina, el recuento leucocitario disminuye hasta entre  $3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) y  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) o el recuento absoluto de neutrófilos disminuye hasta entre  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) y  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ), se realizarán controles hematológicos al menos 2 veces a la semana hasta que el recuento leucocitario y el recuento absoluto de neutrófilos se normalice al menos dentro del rango de  $3000\text{-}3500/\text{mm}^3$  ( $3,0\text{-}3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) y  $1500\text{-}2000/\text{mm}^3$  ( $1,5\text{-}2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) respectivamente, o superior.

Es obligada la interrupción inmediata del tratamiento con clozapina si el recuento leucocitario es inferior a  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) o el recuento absoluto de neutrófilos es menor de  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) durante el tratamiento. Se deberán realizar entonces diariamente recuentos leucocitarios y fórmulas hemáticas diferenciales y los pacientes deberán ser estrechamente controlados en lo que se refiere a síntomas gripales u otros síntomas que pudieran ser indicativos de infección. Se recomienda la confirmación de estos valores realizando dos recuentos hemáticos dos días consecutivos. Sin embargo, se interrumpirá el tratamiento con clozapina tras el primer recuento.

Tras la interrupción del tratamiento con clozapina, se requiere un control hematológico hasta que se produzca la normalización de los valores hemáticos.

Recuento hematológico		Acción requerida
Recuento leucocitario/ $\text{mm}^3$ (l)	Recuento absoluto de neutrófilos/ $\text{mm}^3$ (l)	
$\geq 3500$ ( $\geq 3,5 \times 10^9$ )	$\geq 2000$ ( $\geq 2,0 \times 10^9$ )	Continuar el tratamiento con clozapina.
Entre $\geq 3000$ y $< 3500$ ( $\geq 3,0 \times 10^9$ y $< 3,5 \times 10^9$ )	Entre $\geq 1500$ y $< 2000$ ( $\geq 1,5 \times 10^9$ y $< 2,0 \times 10^9$ )	Continuar el tratamiento con clozapina, toma de análisis bisemanal hasta que el recuento se estabilice o aumente.
$< 3000$ ( $< 3,0 \times 10^9$ )	$< 1500$ ( $< 1,5 \times 10^9$ )	Interrumpir inmediatamente el tratamiento con clozapina, análisis diario hasta que se resuelva la anormalidad hematológica, controlar una posible infección. No re-exponer al paciente.



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

**Si se ha suspendido el tratamiento con clozapina y se produce un descenso posterior del recuento leucocitario por debajo de  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) o el recuento absoluto de neutrófilos desciende por debajo de  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) el manejo de esta incidencia debe ser supervisado por un hematólogo experimentado.**

#### *Interrupción del tratamiento por razones hematológicas*

Los pacientes a los que se les haya interrumpido el tratamiento con clozapina como resultado de alteraciones en el recuento leucocitario o en el recuento absoluto de neutrófilos no deben ser re-expuestos a clozapina.

Los prescriptores deberán mantener un registro de los resultados y tomar las medidas necesarias para evitar que estos pacientes sean re-expuestos de forma inadvertida.

#### *Interrupción del tratamiento por otras razones*

A los pacientes que hayan sido tratados con clozapina durante más de 18 semanas y que hayan interrumpido el tratamiento durante más de 3 días pero menos de 4 semanas se les debe realizar un recuento leucocitario y un recuento absoluto de neutrófilos semanalmente durante 6 semanas más. Si no se producen anomalías hematológicas deben reanudarse los controles a intervalos no superiores a 4 semanas. Si el tratamiento con clozapina se ha interrumpido durante 4 semanas o más, se requiere un control semanal durante las siguientes 18 semanas de tratamiento y debe reajustarse la dosis.

## **PRECAUCIONES**

### *Eosinofilia*

En el caso de que se produzca eosinofilia, se recomienda interrumpir el tratamiento con clozapina si el recuento de eosinófilos aumenta por encima de  $3.000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ); la terapia sólo debe reiniciarse si el recuento de eosinófilos disminuye por debajo de  $1.000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ).

### *Trombocitopenia*

En el caso de que se produzca trombocitopenia, se recomienda interrumpir el tratamiento con clozapina si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de  $50.000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{l}$ ).

### *Trastornos cardiovasculares*

Durante el tratamiento con clozapina puede presentarse hipotensión ortostática, con o sin síncope. Raramente el colapso puede ser profundo y puede ir acompañado de paro cardíaco y/o respiratorio. Esto es más probable que ocurra con el uso concomitante de una benzodiazepina u otro agente antipsicótico y durante el ajuste inicial asociado a una escalada rápida de la dosis; en ocasiones muy raras puede ocurrir incluso tras la primera dosis. Por lo



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

tanto, los pacientes que inician el tratamiento con clozapina precisan una estrecha supervisión médica. Es necesario el control de la presión sanguínea en bipedestación y posición supina durante las primeras semanas de tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson.

El análisis de las bases de datos de seguridad sugiere que el uso de clozapina está asociado con un aumento del riesgo de miocarditis especialmente (pero no sólo) durante los dos primeros meses de tratamiento. Algunos casos de miocarditis han tenido desenlace mortal. También se han comunicado casos de pericarditis, efusión pericárdica, y cardiomiopatía en asociación con el uso de clozapina, algunos de ellos con desenlace mortal. Debe sospecharse la presencia de miocarditis o cardiomiopatía en pacientes que desarrollen taquicardia persistente en reposo, especialmente en los dos primeros meses de tratamiento y/o palpitaciones, arritmias, dolor torácico y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (por ejemplo, fatiga sin causa aparente, disnea, taquipnea), o síntomas similares a los de infarto de miocardio. Otros síntomas que pueden presentarse además de los anteriores incluyen síntomas similares a la gripe. Si se sospecha la aparición de miocarditis o cardiomiopatía, el tratamiento con clozapina debe interrumpirse rápidamente y remitir al paciente inmediatamente al cardiólogo.

En los pacientes diagnosticados con cardiomiopatía durante el tratamiento con clozapina, existe la posibilidad de desarrollar incapacidad de la válvula mitral. En casos de cardiomiopatía durante el tratamiento de clozapina, se han notificado casos de incapacidad de dicha válvula. En estos casos se notificó regurgitación de la válvula mitral leve o moderada, en la ecocardiografía bidimensional (2D Echo).

Los pacientes con miocarditis o miocardiopatía inducida por clozapina no deben volver a exponerse a la clozapina.

#### *Infarto de miocardio*

Se han descrito casos posteriores a la comercialización de infarto de miocardio incluyendo casos mortales. La evaluación de la causalidad fue difícil de determinar en la mayoría de estos casos debido a la existencia de una enfermedad cardíaca preexistente grave y causas alternativas plausibles.

#### *Prolongación del intervalo QT*

Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de QT prolongado.

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

#### *Reacciones adversas cardiovasculares*

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en población con demencia con algunos antipsicóticos atípicos, el riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares se ha



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

visto incrementado aproximadamente 3 veces. El mecanismo de este incremento del riesgo no se conoce. No se puede descartar un riesgo incrementado para otros antipsicóticos o con otra población de pacientes. La clozapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de ictus.

#### *Riesgo de tromboembolismo*

Dado que clozapina puede estar asociado con tromboembolismo, deberá evitarse la inmovilización del paciente. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con el uso de medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos frecuentemente presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, antes y durante el tratamiento con clozapina deben identificarse todos los riesgos potenciales de TEV y deben tomarse medidas preventivas.

#### *Crisis epilépticas*

Los pacientes con antecedentes de epilepsia deben ser estrechamente observados durante el tratamiento con clozapina dado que se han comunicado casos de convulsiones relacionadas con la dosis. En tales casos, deberá reducirse la dosis y, si es necesario, deberá iniciarse un tratamiento anticonvulsivante.

#### *Efectos anticolinérgicos*

Clozapina posee actividad anticolinérgica, que puede producir diversos efectos indeseables en todo el cuerpo. Se recomienda una supervisión cuidadosa si el paciente presenta hipertrofia de próstata o glaucoma de ángulo estrecho. Debido probablemente a sus propiedades anticolinérgicas, clozapina se ha asociado con diversos grados de alteraciones de la peristalsis intestinal, desde estreñimiento a obstrucción intestinal, compactación fecal, íleo paralítico, megacolon e isquemia/infarto intestinal. En raras ocasiones estos casos han tenido un desenlace mortal. Se requiere precaución especial en pacientes que reciban medicaciones concomitantes que puedan provocar estreñimiento (especialmente aquellos con propiedades anticolinérgicas como algunos antipsicóticos, antidepresivos y tratamientos antiparkinsonianos), tengan antecedentes de enfermedad de colon o antecedentes de cirugía abdominal baja ya que pueden exacerbar la situación. Es de vital importancia diagnosticar y tratar adecuadamente el estreñimiento.

#### *Fiebre*

Durante el tratamiento con clozapina los pacientes pueden experimentar elevaciones de temperatura transitorias por encima de los 38°C con una mayor frecuencia durante las tres primeras semanas de tratamiento. Esta fiebre es generalmente benigna. En ocasiones, puede ir asociada con un aumento o descenso del recuento leucocitario. Los pacientes con fiebre deben ser evaluados minuciosamente para descartar la posibilidad de una infección subyacente o el desarrollo de agranulocitosis. En presencia de fiebre elevada debe descartarse un síndrome neuroléptico maligno (SNM). Si se confirma el diagnóstico de SNM,



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

debe interrumpirse el tratamiento con clozapina de forma inmediata y tomar las medidas médicas apropiadas.

### *Caídas*

Clozapina puede causar ataques epilépticos, somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, lo que puede provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones. Para los pacientes con enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían agravar estos efectos, complete las evaluaciones de riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y de forma recurrente para los pacientes que reciben terapia antipsicótica a largo plazo.

### *Alteraciones metabólicas*

Se ha asociado a los medicamentos antipsicóticos, y también a clozapina, alteraciones metabólicas que pueden aumentar el riesgo cardiovascular y cerebrovascular. Tales cambios pueden incluir hiperglicemia, dislipemia e incremento del peso corporal. Si bien los antipsicóticos atípicos pueden producir alteraciones metabólicas, cada fármaco de la clase presenta un perfil propio característico.

### *Hiperglicemia*

Durante el tratamiento con clozapina se ha comunicado, en raras ocasiones, alteración de la tolerancia a la glucosa y/o desarrollo o exacerbación de una diabetes mellitus. No se ha determinado todavía el posible mecanismo para esta posible asociación. Muy raramente se han descrito casos de hiperglucemia severa con cetoacidosis o coma hiperosmolar en pacientes sin antecedentes previos de hiperglucemia, algunos de ellos con desenlace mortal. En la mayoría de los casos en los que se disponía de datos de seguimiento, la alteración de intolerancia a la glucosa se resolvió tras la interrupción del tratamiento y la reinstauración del tratamiento con clozapina provocó una recaída. Los pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus que empiecen tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser controlados y su nivel de glucosa monitorizado periódicamente para detectar algún empeoramiento. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo: obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que inician el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser sometidos a la prueba de la glucosa en ayunas al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Los pacientes que desarrollen síntomas de hiperglicemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser sometidos a la prueba de la glucosa en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resuelve cuando se interrumpe el tratamiento con el antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con antidiabéticos incluso después de la interrupción del medicamento sospechoso. Se deberá valorar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que haya fallado el manejo médico activo de la hiperglucemia.



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

### *Dislipemia*

Se han observado alteraciones no deseadas de los niveles lipídicos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluido clozapina. Se recomienda la monitorización clínica de los niveles de lípidos, tanto basal como un seguimiento periódico, en pacientes tratados con clozapina.

### *Aumento de peso*

Se ha observado un aumento del peso corporal con antipsicóticos atípicos, incluido clozapina. Se recomienda su vigilancia clínica.

### *Efectos de retirada y rebote*

Tras el cese brusco del tratamiento con clozapina, se han descrito reacciones agudas por la retirada del fármaco. Por ello, se recomienda una interrupción gradual del tratamiento. Si es necesaria una interrupción brusca (por ejemplo debido a leucopenia), se deberá vigilar estrechamente al paciente en relación a la recurrencia de los síntomas psicóticos y síntomas relacionados con el efecto rebote de tipo colinérgico como sudoración excesiva, cefaleas, náuseas, vómitos y diarrea.

## **Poblaciones especiales**

### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de clozapina en niños o adolescentes menores de 16 años de edad, ya que los datos disponibles de seguridad y eficacia en estos pacientes son insuficientes. No debe utilizarse en este grupo de edad hasta que se disponga de más datos.

### *Pacientes de 60 años y mayores*

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja.

Durante el tratamiento con clozapina puede producirse hipotensión ortostática y se han comunicado algunos casos de taquicardia en ocasiones continuada. Los pacientes de 60 años o mayores, particularmente aquellos con función cardiovascular comprometida, pueden ser más susceptibles a estos efectos.

Los pacientes de 60 años o mayores pueden ser también particularmente susceptibles a los efectos anticolinérgicos de clozapina, tales como retención urinaria y estreñimiento.

### *Incremento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia*

Los datos de 2 amplios estudios observacionales han mostrado que los pacientes de edad avanzada con demencia que han sido tratados con antipsicóticos tienen un pequeño riesgo de muerte comparados con los no tratados. No hay suficientes datos para poder estimar la magnitud exacta del riesgo y no se conoce la causa del riesgo aumentado.

Clozapina no está autorizado para el tratamiento de los trastornos de la conducta asociados a demencia.



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

## **Interacción medicamentosa**

### *Contraindicaciones de uso concomitante*

No deben utilizarse concomitantemente con clozapina sustancias con potencial importante para deprimir la función de la médula ósea.

Los fármacos antipsicóticos depot de larga duración (con potencial mielosupresor) no deberán utilizarse concomitantemente con clozapina ya que no pueden ser eliminados rápidamente del organismo en situaciones en las que pueda ser necesario, por ejemplo: neutropenia.

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

### *Precauciones que incluyen ajuste de dosis*

Clozapina puede aumentar los efectos centrales de los depresores del SNC tales como narcóticos, antihistamínicos y benzodiazepinas. Se aconseja especial precaución cuando se inicie el tratamiento con clozapina en pacientes que estén tomando una benzodiazepina o cualquier otro agente psicótropo. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de colapso circulatorio que en raras ocasiones puede ser profundo y puede conducir a paro cardíaco y/o respiratorio. Se desconoce si el colapso cardíaco o circulatorio pueda prevenirse mediante un ajuste de la dosis.

Debido a la posibilidad de efectos aditivos, deberá tenerse precaución con la administración concomitante de sustancias con propiedades anticolinérgicas, hipotensoras o depresoras del sistema respiratorio.

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

La administración concomitante de sustancias conocidas como inhibidoras de la actividad de algunos de los isoenzimas del citocromo P450 puede aumentar los niveles plasmáticos de clozapina y puede ser necesario reducir la dosis de clozapina para prevenir la aparición de efectos adversos. Esto es más importante para los inhibidores del CYP 1A2 como cafeína, perazina y el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina fluvoxamina. Algunos de los otros inhibidores de la recaptación de serotonina como fluoxetina, paroxetina y, en menor grado, sertralina, son inhibidores del CYP 2D6 y consecuentemente es menos probable una interacción farmacocinética relevante con clozapina. De forma similar, las interacciones farmacocinéticas con inhibidores del CYP 3A4 como los antimicóticos azólicos, cimetidina, eritromicina e inhibidores de la proteasa son poco probables aunque se han comunicado algunos casos. Los anticonceptivos hormonales (incluyendo las combinaciones de estrógeno y progesterona o progesterona sola) son inhibidores del CYP 1A2, CYP 3A4 y CYP 2C19. Por lo tanto, el inicio o la suspensión del tratamiento con anticonceptivos hormonales puede requerir un ajuste de la dosis de clozapina, según las necesidades médicas individuales. Debido a que la cafeína aumenta la concentración plasmática de clozapina y disminuye en

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

aproximadamente un 50% tras 5 días sin ingesta de cafeína, pueden ser necesarios cambios en la dosis de clozapina cuando haya un cambio en los hábitos de ingesta de cafeína. En casos de interrupción brusca del hábito de fumar, puede aumentar la concentración plasmática de clozapina, lo que provocaría un aumento de las reacciones adversas.

Se han comunicado casos de interacción entre citalopram y clozapina, que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas con clozapina. La naturaleza de esta interacción no se conoce.

La administración concomitante de sustancias conocidas como inductoras de los enzimas del citocromo P450 pueden disminuir los niveles plasmáticos de clozapina, lo que puede llevar a una disminución de su eficacia. Sustancias conocidas como inductoras de la actividad del enzima del citocromo P450 y de los que se han comunicado interacciones con clozapina incluyen, por ejemplo, carbamazepina (no debe utilizarse concomitantemente con clozapina, debido a su potencial mielosupresor), fenitoína y rifampicina. Los inductores conocidos del citocromo CYP1A2, como por ejemplo el omeprazol, pueden conllevar a la disminución de los niveles de clozapina. Cuando se utilice en combinación con estas sustancias, ha de tenerse en cuenta la capacidad que tienen para reducir la eficacia de la clozapina.

#### Otros

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

Se han descrito casos raros pero graves de crisis epilépticas, incluyendo inicio de crisis epilépticas en pacientes no epilépticos y casos aislados de delirio cuando se administró clozapina conjuntamente con ácido valproico. Estos efectos son probablemente debidos a una interacción farmacodinámica, cuyo mecanismo no ha sido determinado.

Se recomienda precaución en pacientes que reciban tratamiento concomitante con otras sustancias inhibitoras o inductoras de los isoenzimas del citocromo P450. No se han observado hasta la fecha interacciones clínicamente relevantes con antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas y antiarrítmicos tipo 1C, fármacos todos ellos con afinidad por el citocromo P450 2D6.

Como con otros antipsicóticos, debe tenerse precaución cuando se prescribe clozapina junto con medicamentos que se sabe que aumentan el intervalo QTc o que causan desequilibrio electrolítico.

Fármaco	Interacciones	Comentarios
Supresores de la médula ósea (p.ej. carbamazepina, cloranfenicol, sulfonamidas (por ej. cotrimoxazol), analgésicos pirazolónicos (p.ej. fenilbutazona), penicilamina, agentes citotóxicos y	Interactúan aumentando el riesgo y/o la gravedad de la supresión de la médula ósea.	Clozapina no debe utilizarse concomitantemente con otros fármacos de los que se conoce que poseen potencial para suprimir la función de la médula ósea.

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

antipsicóticos inyectables depot de larga duración.		
Benzodiazepinas	El uso concomitante puede aumentar el riesgo de colapso circulatorio, que puede llevar a paro cardíaco y/o respiratorio.	A pesar de que es raro, se recomienda precaución cuando se usen estos agentes juntos. Las notificaciones sugieren que la depresión circulatoria y el colapso son más probable que aparezcan al inicio del tratamiento con esta combinación o cuando clozapina se añade a un tratamiento ya establecido con benzodiazepinas.
Anticolinérgicos	Clozapina potencia la acción de estos agentes por adición de actividad anticolinérgica.	Observar al paciente por si aparecen efectos adversos anticolinérgicos como estreñimiento, especialmente cuando se utiliza para ayudar a controlar la hipersalivación.
Antihipertensivos	Clozapina puede potenciar el efecto hipotensor de estos agentes debido a que antagoniza sus efectos simpaticomiméticos.	Se recomienda precaución si se utiliza clozapina de forma concomitante con fármacos antihipertensores. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de hipotensión, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis.
Alcohol, IMAOs, depresores del SNC, incluyendo narcóticos y benzodiazepinas	Aumento de los efectos centrales. Depresión aditiva del SNC e interferencia del comportamiento cognitivo y motor cuando se usa en combinación con estas sustancias.	Se recomienda precaución cuando se utilice clozapina en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC. Advertir al paciente de los posibles efectos sedantes aditivos y recomendar no conducir ni manejar maquinaria.
Sustancia con elevada unión a proteínas (por ej. warfarina, digoxina)	Clozapina puede provocar un aumento en las concentraciones plasmáticas de estas sustancias debido a su desplazamiento de las proteínas plasmáticas.	Los pacientes deben ser controlados por si se producen efectos adversos asociados con estas sustancias y si es necesario, ajustar la dosis de las mismas.
Fenitoína	La adición de fenitoína al tratamiento con clozapina puede provocar una disminución en las concentraciones plasmáticas de clozapina.	Si ha de usarse fenitoína, deberá controlarse estrechamente al paciente por si se produce un empeoramiento de los síntomas psicóticos.

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Litio	El uso concomitante puede aumentar el riesgo de desarrollar un síndrome neuroléptico maligno (SNM).	Observar al paciente por si aparecen signos y síntomas de SNM.
Sustancias que inducen el CYP1A2 (por ej. omeprazol)	El uso concomitante puede disminuir los niveles de clozapina.	Debe considerarse el potencial para reducir la eficacia de clozapina.
Sustancias que inhiben el CYP1A2 por ej. fluvoxamina, cafeína, ciprofloxacino, perazina o anticonceptivos hormonales (CYP1A2, CYP3A4 y CYP2C19)	El uso concomitante puede aumentar los niveles de clozapina.	Potencial para aumentar los efectos adversos. También es necesario tener precaución después del cese del uso concomitante de medicamentos inhibidores de CYP1A2 o de CYP3A4 debido a la posible reducción de los niveles de clozapina. El efecto de la inhibición del CYP2C19 puede ser mínimo.

#### *Carcinogénesis, mutagénesis, daño en la fertilidad*

Se ha demostrado que clozapina no posee efectos carcinogénicos en estudios realizados sobre animales. Clozapina no produce efectos genotóxicos, mutagénicos en estudios realizados sobre bacterias.

#### *Fertilidad*

Se dispone de datos limitados de los efectos de la clozapina sobre la fertilidad en humanos que no son concluyentes. En ratas macho y hembra, la clozapina no afectó a la fertilidad cuando se administró a dosis de hasta 40 mg/kg, correspondiente a una dosis equivalente en humanos de 6,4 mg/kg o aproximadamente a una tercera parte de la dosis máxima permitida en humanos adultos.

#### *Embarazo*

Existen sólo limitados datos clínicos de embarazos durante el tratamiento con clozapina. Los estudios en animales no indican ni directa ni indirectamente efectos nocivos en lo que respecta a embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal.

Se recomienda precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo clozapina) durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de presentar reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad y duración tras el nacimiento.

Se han notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos de la alimentación. Por consiguiente, los recién nacidos que han sido expuestos a antipsicóticos deben ser monitorizados cuidadosamente.

#### *Lactancia*

Estudios realizados en animales sugieren que la clozapina puede ser excretada a la leche materna, presentando efectos en el lactante. Por lo tanto las mujeres que reciben CLOZAPINA FABRA no podrán dar de amamantar.

#### *Pediatría*

No se ha establecido la seguridad y efectividad del uso de CLOZAPINA FABRA en pacientes menores de 10 años.

#### *Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*

Debido a la capacidad de clozapina de producir sedación y disminuir el umbral convulsivo, deben evitarse cierto tipo de actividades como conducir o utilizar maquinaria especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

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

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

La siguiente tabla resume las reacciones adversas recogidas a través de la notificación espontánea y durante los ensayos clínicos.

Se han observado casos muy raros de taquicardia ventricular y QT prolongado que podrían asociarse con Torsades de Pointes, aunque no hay una relación causa-efecto concluyente con el uso de este medicamento.

Las reacciones adversas están clasificadas bajo títulos de frecuencia, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/10$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuencia no conocida:	Sepsis*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes:	Leucopenia/disminución del recuento leucocitario/neutropenia, eosinofilia, leucocitosis
Poco frecuentes:	Agranulocitosis
Raros:	Anemia
Muy raros:	Trombocitopenia, trombocitemia
<b>Trastornos sobre el sistema inmunológico</b>	
Frecuencia no conocida:	Angioedema*, vasculitis leucocitoclástica*, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Frecuencia no conocida:	Pseudofeocromocitoma*
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes:	Aumento de peso
Raros:	Alteración de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, obesidad*
Muy raros:	Coma hiperosmolar, cetoacidosis, hiperglucemia grave, hipercolesterolemia, hipertrigliciridemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes:	Disartria
Poco frecuentes:	Disfemia
Raros:	Inquietud, agitación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Somnolencia/sedación, mareo
Frecuentes:	Crisis epilépticas/convulsiones, espasmos mioclónicos, síntomas extrapiramidales, acatisia, temblor, rigidez, cefalea.
Poco frecuentes:	Síndrome neuroléptico maligno
Raros:	Confusión, delirio
Muy raros:	Discinesia tardía, síntomas obsesivo – compulsivos

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Frecuencia no conocida:	Síndrome colinérgico (tras la interrupción brusca)*, cambios en el EEG*, pleurotónos*, síndrome de piernas inquietas*
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes:	Visión borrosa
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Muy frecuentes:	Taquicardia
Frecuentes:	Cambios en el ECG
Raros:	Colapso circulatorio, arritmias, miocarditis, pericarditis/efusión pericárdica.
Muy raros:	Cardiomiopatía, paro cardíaco
Frecuencia no conocida:	Infarto de miocardio**, miocarditis**, dolor torácico/angina de pecho*, fibrilación atrial*, palpitaciones*, incapacidad de la válvula mitral asociada con la cardiomiopatía presentada con el uso de clozapina.
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes:	Síncope, hipotensión postural, hipertensión
Raros:	Tromboembolismo
Frecuencia no conocida:	Hipotensión*, tromboembolismo venoso
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Raros:	Aspiración de alimentos ingeridos, neumonía e infecciones del tracto respiratorio inferior que pueden ser mortales, síndrome de la apnea del sueño*.
Muy raros:	depresión respiratoria/ colapso respiratorio
Frecuencia no conocida:	Derrame pleural, congestión nasal*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Estreñimiento, hipersalivación
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, anorexia, sequedad de boca
Raros:	Disfagia
Muy raros:	Obstrucción intestinal/íleo paralítico/impactación fecal, crecimiento de la glándula parótida
Frecuencia no conocida:	Megacolon*, **, isquemia/infarto intestinal*, **, necrosis intestinal*, **, ulceración intestinal*, **, perforación intestinal*, **, diarrea*, malestar abdominal/acidez/dispepsia*, colitis*

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes:	Aumento de las enzimas hepáticas
Raros:	Pancreatitis, hepatitis, ictericia colestásica
Muy raros:	Necrosis hepática fulminante
Frecuencia no conocida:	Esteatosis hepática*, necrosis hepática*, hepatotoxicidad*, fibrosis hepática*, cirrosis hepática*, alteraciones hepáticas incluyendo acontecimientos hepáticos que con consecuencias amenazantes para la vida tales como daño hepático (colestasis hepática y mixta), fallo hepático que podría ser fatal y trasplante hepático*.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy raros	Reacciones cutáneas
Frecuencia no conocida:	Trastornos de la pigmentación*
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuencia no conocida:	Rabdomiolisis, debilidad muscular*, espasmos musculares*, dolor muscular*, lupus eritematoso sistémico*
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes:	Retención urinaria, incontinencia urinaria
Muy raros:	Nefritis tubulointersticial
Frecuencia no conocida:	Fallo renal*, Enuresis nocturna*
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>	
Frecuencia no conocida:	Síndrome de abstinencia neonatal de medicamentos.
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Muy raros:	Priapismo
Frecuencia no conocida:	Eyaculación retrógrada*
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	
Frecuentes:	Hipertermia benigna, trastornos de la sudoración/regulación de la temperatura, fiebre, fatiga
Muy raros:	Muerte súbita inexplicable
Frecuencia no conocida:	Poliserositis*
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Raros:	Aumento de las CPK

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Poco frecuentes:	Caídas (asociadas a ataques epilépticos inducidos por clozapina, somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial)*

\*Reacciones adversas derivadas de la experiencia post comercialización a través de la notificación espontánea de casos y la revisión de la literatura.

\*\* Estas reacciones adversas fueron a veces mortales.

### DROGADICCION Y DEPENDENCIA:

No se han observado ni dependencia física ni psicológica.

### Sobredosis:

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

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 4821-6666/2247**
- **Hospital A. Posadas: 4854-6648/4658-7777**

En casos de sobredosis agudas intencionadas o accidentales con clozapina, se ha estimado una mortalidad de un 12% a través de los casos notificados que disponían de información sobre el desenlace. La mayoría de las muertes estaban asociadas a insuficiencia cardíaca o neumonía causada por aspiración tras ingerir dosis superiores a 2.000 mg. También ha habido informes de pacientes que se han recuperado de sobredosificaciones superiores a 10.000 mg. Sin embargo, en algunos adultos, principalmente en aquellos no expuestos previamente a clozapina, la ingestión de dosis de 400 mg provocó estados comatosos con peligro de muerte y un caso de muerte. En niños, la ingesta de 50 mg a 200 mg provocó sedación profunda o coma sin llegar a ser letal.

### Signos y síntomas

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

### Tratamiento

No hay antídotos específicos para clozapina.

Durante las primeras 6 horas tras la ingestión del fármaco, deberá realizarse un lavado gástrico y/o la administración de carbón activado. La diálisis peritoneal y la hemodiálisis no son muy efectivas. Tratamiento sintomático bajo monitorización cardíaca continua, vigilancia



**LABORATORIOS FABRA S.A.**  
**ESPECIALIDADES MEDICINALES**

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

de la respiración, monitorización de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. El uso de epinefrina deberá evitarse en el tratamiento de la hipotensión debido a la posibilidad de un efecto paradójico (efecto inverso) al de la epinefrina.

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

### **CONSERVACION**

Mantener a temperatura menor de 30°C, al abrigo de la luz y la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

**Certificado N°: 43.474**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE  
LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA  
MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

### **Presentación:**

CLOZAPINA FABRA comprimidos: Envases que contienen 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

### **Director técnico:**

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.



**LABORATORIOS FABRA S.A.**

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 –Munro – Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216 - info@fabra.com.ar - www.fabra.com.ar

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-125699934 prospectos

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.25 20:34:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.25 20:34:25 -03:00



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### CLOZAPINA FABRA

### CLOZAPINA

### Comprimidos

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

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

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es **CLOZAPINA FABRA** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **CLOZAPINA FABRA**
3. Cómo tomar **CLOZAPINA FABRA**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **CLOZAPINA FABRA**
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es **CLOZAPINA FABRA** y para qué se utiliza

El principio activo de este medicamento es clozapina que pertenece a un grupo de medicamentos llamados antipsicóticos (medicamentos llamados también neurolépticos y que se utilizan para tratar trastornos mentales específicos tales como psicosis).

Clozapina se utiliza para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia cuando la utilización de otros medicamentos no ha funcionado. La esquizofrenia es una enfermedad mental que implica trastornos del pensamiento, reacciones emocionales y trastornos del comportamiento. Usted sólo puede utilizar este medicamento si ya ha probado como mínimo otros dos medicamentos antipsicóticos, incluyendo uno de los nuevos antipsicóticos atípicos para tratar la esquizofrenia, y estos medicamentos no responden, o causan reacciones adversas graves que no se pueden tratar.

Clozapina está también indicado para tratar trastornos del pensamiento, reacciones emocionales y trastornos del comportamiento graves que ocurren en la enfermedad de Parkinson, cuando otros medicamentos no han sido eficaces.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **CLOZAPINA FABRA**

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

### **No tome CLOZAPINA FABRA si:**

- es alérgico (hipersensible) a clozapina o a cualquiera de los demás componentes de Clozapina Fabra;
- no va a ser posible realizarle análisis de sangre periódicamente;
- alguna vez le han dicho que tiene un recuento bajo de glóbulos blancos (por ejemplo, leucopenia o agranulocitosis), especialmente si ha sido causado por otros medicamentos. Esto no aplica si ha tenido un recuento bajo de glóbulos blancos causado por quimioterapia previa;
- previamente ha tenido que dejar de utilizar clozapina porque le causaba reacciones adversas graves (por ejemplo, agranulocitosis o algún problema del corazón); está siendo o ha sido tratado con inyecciones depot de larga duración de antipsicóticos.
- tiene o ha tenido una enfermedad de la médula ósea;
- tiene epilepsia no controlada (crisis o ataques);
- ha tenido trastornos mentales graves causados por bebidas alcohólicas u otros medicamentos (por ejemplo, narcóticos);
- tiene episodios de pérdida de conciencia y fuerte sensación de sueño difícil de controlar.
- tiene colapso circulatorio que puede ocurrir como resultado de un estado de shock grave;
- tiene alguna enfermedad grave del riñón;
- tiene miocarditis (una inflamación del músculo del corazón);
- tiene alguna otra enfermedad grave del corazón;
- tiene síntomas o enfermedad activa del hígado como ictericia (coloración amarilla de la piel y los ojos, sensación de malestar y pérdida de apetito);
- tiene alguna otra enfermedad grave del hígado;
- tiene íleo paralítico (obstrucción intestinal, su intestino no funciona correctamente y tiene estreñimiento grave);
- utiliza algún medicamento que impide que su médula ósea funcione correctamente;
- utiliza algún medicamento que reduce el número de glóbulos blancos de su sangre.

Informe a su médico y no tome clozapina si le aplica cualquiera de las circunstancias anteriores.

Clozapina no debe ser administrado a nadie que esté inconsciente o en coma.

### **Advertencias y precauciones**

**Las medidas de seguridad mencionadas en esta sección son muy importantes. Debe cumplir con ellas para minimizar el riesgo de las reacciones adversas graves que pueden suponer una amenaza para la vida.**

Antes de empezar el tratamiento con clozapina, informe a su médico si tiene o ha tenido:

- coágulos sanguíneos o historia familiar de coágulos sanguíneos, ya que este tipo de medicamentos se han relacionado con formación de coágulos sanguíneos;
- glaucoma (presión en el ojo elevada);

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

- diabetes. En pacientes con o sin historial médico de diabetes mellitus se han dado niveles de glucosa en sangre elevados (a veces considerablemente);
  - problemas de próstata o dificultad para orinar;
  - cualquier enfermedad del corazón, riñón o hígado;
  - estreñimiento crónico o está tomando medicamentos que le causan estreñimiento (tales como anticolinérgicos);
  - epilepsia controlada;
  - enfermedades del intestino grueso;
  - cirugía abdominal;
  - una enfermedad cardíaca o historia familiar de conducción anormal en el corazón llamada “prolongación de intervalo QT”;
  - riesgo de padecer un ictus, por ejemplo, si tiene la presión sanguínea muy alta, problemas cardiovasculares o problemas en los vasos sanguíneos del cerebro.
- Inmediatamente antes de tomar la siguiente toma de clozapina comprimidos informe a su médico si:
- tiene signos de resfriado, fiebre, síntomas parecidos a la gripe, dolor de garganta o cualquier otra infección. Le deberán hacer un análisis de sangre urgente para saber si estos síntomas están relacionados con el medicamento;
  - tiene un incremento repentino de la temperatura corporal, rigidez de los músculos que pueden derivar a alteración del estado de consciencia (síndrome neuroléptico maligno), ya que puede tratarse de un efecto adverso grave que requiere tratamiento inmediato;
  - tiene ritmo cardíaco rápido e irregular, incluso cuando está en reposo, palpitaciones, problemas en la respiración, dolor en el pecho o cansancio inusual. Su médico deberá hacerle un chequeo del corazón y en caso necesario le derivará inmediatamente a un cardiólogo;
  - tiene náuseas (sensación de mareo), vómitos (está mareado) y/o pérdida de apetito. Su médico deberá examinar su hígado;
  - tiene estreñimiento grave. Su médico deberá tratarlo para evitar otras complicaciones.
  - experimenta estreñimiento, dolor abdominal, sensibilidad abdominal, fiebre, distensión abdominal y/o diarrea con sangre. Su médico necesitará examinarle.

#### Exámenes médicos y análisis de sangre

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

Asegúrese de que le realizan análisis sanguíneos de forma regular antes, durante y después de finalizar el tratamiento con clozapina.

- Su médico le informará exactamente de cuándo y dónde le realizarán estos análisis. Solo puede tomar clozapina si tiene un recuento sanguíneo normal.

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

- Clozapina puede provocar una disminución grave de glóbulos blancos de su sangre (agranulocitosis). Sólo con un análisis de sangre regular su médico puede saber si tiene riesgo de desarrollar agranulocitosis.
- Este análisis debe hacerse semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento con clozapina y después, al menos una vez al mes.
- Si hay una disminución del número de glóbulos blancos, deberá suspender el tratamiento con clozapina inmediatamente. Sus glóbulos blancos deberán volver a los valores normales.

Debe realizarse análisis de sangre durante 4 semanas después de finalizar el tratamiento con clozapina. Antes de iniciar el tratamiento, su médico también le hará una exploración física. Su médico puede hacerle un electrocardiograma (ECG) para chequear su corazón, pero solo si es necesario para usted, o si tiene cualquier preocupación especial.

Si presenta alteraciones hepáticas, se le practicarán pruebas periódicas de la función del hígado a lo largo del tratamiento con clozapina.

Si tiene niveles de glucosa elevados en sangre (diabetes), su médico puede realizar una comprobación periódica de los niveles de glucosa.

Clozapina puede alterar los niveles de lípidos de la sangre. Clozapina puede provocar un aumento del peso corporal. Su médico puede vigilar su peso y sus niveles de lípidos.

Si tiene sensación de dolor leve de cabeza, mareo o debilidad, o clozapina hace que se sienta así, tenga cuidado al levantarse de la posición de sentado o acostado, ya que esto puede aumentar la posibilidad de caídas.

Si tiene que ser intervenido de alguna operación o si por cualquier motivo no puede andar por un período de tiempo largo, comente a su médico que está tomando clozapina. Puede estar en riesgo de tener trombosis (coágulo sanguíneo en una vena).

### **Niños y adolescentes menores de 16 años**

Si tiene menos de 16 años no debe tomar clozapina ya que no se dispone de suficiente información para su uso en este grupo de edad.

### **Uso en pacientes de edad avanzada (60 años y mayores)**

Los pacientes de edad avanzada (pacientes de 60 años y mayores) pueden ser más susceptibles a los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con clozapina: debilidad o dolor de cabeza leve después de cambiar de posición, mareo, ritmo cardíaco rápido, retención urinaria y estreñimiento.

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

### **Otros medicamentos y clozapina**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento incluso los adquiridos sin receta o tratamientos a base de plantas. Puede necesitar tomar diferente cantidad de sus medicamentos o diferentes medicamentos.



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

No tome clozapina junto con otros medicamentos que detienen el funcionamiento correcto de la médula ósea y/o disminuyan el número de células sanguíneas producidas por el organismo, tales como:

- carbamazepina, un medicamento utilizado en la epilepsia;
- determinados antibióticos: cloranfenicol, sulfonamidas tales como cotrimoxazol;
- determinados medicamentos para el dolor: analgésicos del grupo de las pirazolonas tales como fenilbutazona;
- penicilamina, un medicamento utilizado para el tratamiento de la inflamación de las articulaciones reumáticas;
- agentes citotóxicos, medicamentos utilizados en quimioterapia;
- inyecciones depot de larga duración de medicamentos antipsicóticos.

Estos medicamentos incrementan su riesgo de desarrollar agranulocitosis (déficit de glóbulos blancos de la sangre).

**La toma de clozapina al mismo tiempo que otros medicamentos puede afectar la acción correcta de clozapina y/o de los otros medicamentos. Informe a su médico si tiene intención de tomar, si está tomando (incluso si el tratamiento está a punto de finalizar) o si recientemente ha dejado de tomar cualquiera de los siguientes medicamentos:**

- medicamentos utilizados para tratar la depresión, tales como litio, fluvoxamina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la MAO, citalopram, paroxetina, fluoxetina y sertralina;
- otros medicamentos antipsicóticos utilizados para tratar enfermedades mentales, tales como perazina;
- benzodiazepinas y otros medicamentos utilizados para tratar la ansiedad o alteraciones del sueño;
- narcóticos y otros medicamentos que pueden afectar su respiración;
- medicamentos utilizados para controlar la epilepsia tales como fenitoína y ácido valproico;
- medicamentos utilizados para tratar la presión sanguínea alta o baja, tales como adrenalina y noradrenalina;
- warfarina, un medicamento utilizado para prevenir la coagulación sanguínea;
- antihistamínicos, medicamentos utilizados para resfriados y alergias, tales como fiebre del heno;
- medicamentos anticolinérgicos, utilizados para aliviar los retortijones en el estómago, espasmos y mareo;
- medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson;
- digoxina, un medicamento utilizado para tratar problemas del corazón;
- medicamentos utilizados para tratar el ritmo cardíaco rápido o irregular;
- algunos medicamentos utilizados para tratar las úlceras de estómago, tales como omeprazol o cimetidina;
- algunos antibióticos, tales como eritromicina y rifampicina;

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

- algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones por hongos (tales como ketoconazol) o por virus (tales como inhibidores de la proteasa, utilizados para tratar infecciones por SIDA);
- atropina, un medicamento que puede ser utilizado en algunas gotas para los ojos, o en preparados para la tos y el resfriado;
- adrenalina, un medicamento utilizado en situaciones de emergencia;
- anticonceptivos hormonales (comprimidos para el control de la natalidad).

Esta lista no es completa. Su médico y su farmacéutico tienen más información sobre los medicamentos que deben administrarse con cuidado o bien que deben evitarse mientras tome clozapina. Ellos también saben si los medicamentos que está tomando pertenecen a algún grupo de los listados anteriormente. Coméntelo con ellos.

### **Toma de clozapina con alimentos y alcohol**

Durante el tratamiento con clozapina no beba alcohol.

Informe a su médico si fuma y con cuánta frecuencia toma bebidas que contienen cafeína (café, té, refresco de cola). El cambio brusco de sus hábitos de fumar o de tomar bebidas que contienen cafeína también pueden cambiar los efectos de clozapina.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### *Embarazo*

Su médico comentará con usted los beneficios y posibles riesgos de utilizar este medicamento durante el embarazo. Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada durante el tratamiento con clozapina.

Los síntomas siguientes pueden aparecer en los bebés recién nacidos, de madres que han utilizado clozapina en el último trimestre (los últimos tres meses de su embarazo): temblor, agarrotamiento de los músculos y/o debilidad, somnolencia, agitación, problemas para respirar y dificultad para alimentarse. Si su bebé desarrolla cualquiera de estos síntomas es necesario que contacte con su médico.

Algunas mujeres que toman algunos medicamentos para tratar enfermedades mentales tienen menstruaciones irregulares o no tienen menstruaciones. Si le ha pasado esto, su menstruación volverá a la normalidad cuando su medicación sea sustituida por clozapina. Esto quiere decir que debe utilizar anticonceptivos efectivos.

#### *Lactancia*

Durante el tratamiento con clozapina no amamantar a su bebé. Clozapina, sustancia activa de clozapina, puede pasar a la leche materna y afectar al bebé.

### **Conducción y uso de máquinas**



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Clozapina puede provocar cansancio, somnolencia y ataques, especialmente al inicio del tratamiento. Por tanto, deberá evitar conducir o manejar maquinaria mientras tenga estos síntomas.

Clozapina puede producir síntomas tales como somnolencia, mareo o alteraciones en la vista, y disminuir la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad pueden dificultar su capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas. Por lo tanto no conduzca, ni maneje máquinas, ni practique otras actividades que requieran especial atención, hasta que su médico valore su respuesta a este medicamento.

### **3. Cómo tomar CLOZAPINA FABRA**

Para reducir en lo posible el riesgo de padecer crisis epilépticas, somnolencia o hipotensión, es necesario que su médico incremente la dosis de forma gradual. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Es importante que no cambie la dosis o deje de tomar clozapina sin preguntar antes a su médico. Continúe tomando clozapina durante el tiempo que el médico le haya indicado.

Si es usted un paciente de 60 años o mayor puede que su médico le haga iniciar el tratamiento con una dosis menor y que incremente su dosis más gradualmente, ya que podría ser más susceptible a desarrollar algunas reacciones adversas inesperadas.

Si con esta presentación de comprimidos no puede alcanzar la dosis que le ha sido prescrita, están disponibles otras presentaciones de este medicamento para alcanzar la dosis prescrita.

#### *Tratamiento de la esquizofrenia*

El tratamiento se inicia con 12,5 mg (medio comprimido de 25 mg) una o dos veces el primer día seguido de 25 mg una o dos veces el segundo día. Trague el comprimido con la ayuda de un vaso de agua. Si lo tolera bien, el médico aumentará poco a poco la dosis en cantidades de 25 ó 50 mg durante 2 a 3 semanas hasta alcanzar la dosis de 300 mg por día. Puede ser necesario seguir aumentando la dosis en cantidades de 50 ó 100 mg dos veces por semana, o preferiblemente una vez por semana.

La dosis diaria normal de clozapina es de entre 200 y 450 mg, dividida en varias dosis por día. Algunas personas pueden necesitar dosis superiores. Se permiten dosis de hasta 900 mg al día. A dosis diarias superiores a 450 mg pueden incrementar las reacciones adversas (en particular las convulsiones). Tome siempre la mínima dosis que sea efectiva para usted. La mayoría de los pacientes deben tomar una parte de la dosis por la mañana y otra por la noche. Su médico le dirá exactamente cómo debe dividir su dosis diaria. Si su dosis diaria no excede los 200 mg, entonces podrá tomarla como una dosis única por la noche. Una vez que el tratamiento con clozapina le esté funcionando bien durante algún tiempo, su médico le probará el tratamiento con dosis inferiores. Usted necesitará tomar clozapina como mínimo durante 6 meses.

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

### *Tratamiento de trastornos graves del pensamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson*

La dosis inicial normal de clozapina es de 12,5 mg (medio comprimido de 25 mg) por la noche. Trague el comprimido con ayuda de un vaso de agua. El médico aumentará lentamente la dosis en cantidades de 12,5 mg, con un máximo de dos aumentos por semana, hasta alcanzar la dosis máxima de hasta 50 mg al final de la segunda semana. Los incrementos de la dosis deberán ser parados o pospuestos si se siente débil, mareado o confuso. Con el fin de evitar tales síntomas, se le medirá la presión arterial durante las primeras semanas de tratamiento.

La dosis diaria efectiva está entre 25 y 37,5 mg, tomada como una sola dosis por la noche. Solo se puede aumentar a dosis superiores a 50 mg por día en casos excepcionales. La dosis máxima es de 100 mg al día. Tome siempre la mínima que sea efectiva para usted.

### **Forma de administración**

Vía oral. Tomar el comprimido con agua.

Los comprimidos pueden dividirse en dosis iguales.

### **Si toma más clozapina del que debe**

Si cree que usted ha tomado más clozapina del que debiera, o si alguien ha tomado alguno de sus comprimidos, informe a su médico o farmacéutico inmediatamente o llame al Servicio de Información Toxicológica:

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 4821-6666/2247**
- **Hospital A. Posadas: 4854-6648/4658-7777**

Los síntomas de sobredosis son:

Somnolencia, cansancio, falta de energía, inconsciencia, coma, confusión, alucinaciones, agitación, habla incoherente, entumecimiento en las extremidades, temblor en las manos, convulsiones, aumento de la producción de saliva, dilatación de las pupilas, visión borrosa, presión arterial baja, colapso, latido cardíaco acelerado o irregular, respiración no profunda o dificultad para respirar.

### **Si olvidó tomar CLOZAPINA FABRA**

Si olvidó tomar una dosis, tómese la dosis olvidada cuanto antes. Si queda poco tiempo para la siguiente dosis, no se tome la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a la hora que le correspondía. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Si ha dejado de tomar clozapina durante dos o más días, no inicie el tratamiento sin antes consultar a su médico.

### **Si interrumpe el tratamiento con CLOZAPINA FABRA**

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

No interrumpa el tratamiento con clozapina sin preguntárselo a su médico, ya que podría tener síntomas de abstinencia. Estos síntomas incluyen sudoración, dolor de cabeza, náuseas (sensación de mareo), vómitos (estar mareado) y diarrea. **Si presenta alguno de estos síntomas, consulte inmediatamente con su médico. Estos síntomas pueden ir seguidos de otros más graves a menos que usted sea tratado inmediatamente.** Sus síntomas iniciales podrían producirse de nuevo. Si tiene que interrumpir el tratamiento se recomienda disminuir gradualmente en cantidades de 12,5 mg a lo largo de un período de 1 a 2 semanas. Su médico le dará las indicaciones de cómo debe reducir su dosis diaria. Si tiene que interrumpir su tratamiento repentinamente, su médico le deberá examinar.

Si su médico decide reiniciar el tratamiento con clozapina y su última dosis de clozapina fue hace dos días o más, deberá hacerlo con la dosis inicial de 12,5mg.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Algunos efectos adversos pueden ser graves y necesitar atención médica inmediata: Informe a su médico inmediatamente antes de tomar el próximo comprimido de clozapina si experimenta alguna de las siguientes circunstancias:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- **estreñimiento grave.** Su médico deberá tratarlo para evitar otras complicaciones;
- ritmo cardíaco rápido.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- ataques epilépticos.
- desmayo repentino o pérdida de conciencia repentina con debilidad muscular (síncope).

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- signos de **resfriado, fiebre, síntomas parecidos a la gripe, dolor de garganta o cualquier otra infección.** Se tendrá que hacer un análisis de sangre urgente para chequear si los síntomas que tiene están relacionados con su medicamento;
- un incremento repentino de su temperatura corporal, rigidez de los músculos que puede derivar a alteración del estado de consciencia (síndrome neuroléptico maligno), ya que puede tratarse de un efecto adverso grave que requiere tratamiento inmediato;
- mareo, vértigo o desmayo al levantarse de la posición sentado o tumbado, ya que puede aumentar la posibilidad de caída.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

- signos de infección del tracto respiratorio o neumonía tales como fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancias;
- dolor intenso y ardiente en la parte superior del abdomen que se extiende hacia la espalda acompañado de náuseas y vómitos debido a una inflamación del páncreas;
- desmayos y debilidad muscular debido a un descenso significativo de la presión arterial (colapso circulatorio);
- dificultad para tragar (lo cual puede provocar la inhalación de comida);
- **náuseas (sensación de malestar), vómitos (estar enfermo) y/o pérdida de apetito.** Su médico necesitará examinar su hígado;
- interrupción en la respiración con o sin ronquidos durante el sueño;
- signos de obesidad o aumento de la obesidad.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) o **muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

**Ritmo cardíaco rápido e irregular**, incluso cuando está en reposo, **palpitaciones, problemas en la respiración, dolor en el pecho o cansancio inusual.** Su médico deberá hacerle un chequeo del corazón y en caso necesario inmediatamente le derivará a un cardiólogo.

**Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- erecciones persistentes y dolorosas del pene, si es un hombre. A esto se le llama priapismo. Si usted tiene una erección que dura más de cuatro horas, puede ser necesario un tratamiento médico inmediato para evitar complicaciones adicionales;
- sangrados o moretones espontáneos, que podrían ser signos de un descenso en el número de plaquetas en sangre;
- síntomas debidos a niveles de azúcar en sangre no controlados (tales como náuseas o vómitos, dolor en el abdomen, sed excesiva, micción excesiva, desorientación o confusión);
- dolor en el abdomen, retortijones, abdomen hinchado, vómitos, estreñimiento y falta de paso de gases, que pueden ser signos y síntomas de una obstrucción intestinal;
- pérdida de apetito, abdomen hinchado, dolor en el abdomen, amarillamiento de la piel, debilidad grave y malestar. Estos síntomas pueden ser signos indicativos de que está empezando a desarrollar una enfermedad del hígado que puede progresar hacia una necrosis del hígado de forma repentina;
- náuseas, vómitos, fatiga, pérdida de peso, que pueden ser síntomas de inflamación del riñón.

**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- dolor aplastante en el pecho, sensación de opresión, presión o constricción (el dolor en el pecho puede que irradie hacia el brazo izquierdo, mandíbula, cuello y parte superior del abdomen), dificultad para respirar, sudor, debilidad, mareos, náuseas, vómitos y palpitaciones (síntomas de un ataque al corazón), que pueden causar la muerte. Acuda inmediatamente para un tratamiento médico de urgencia;



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

- presión en el pecho, pesadez, opresión, constricción, quemazón o asfixia (signos de flujo insuficiente de sangre y oxígeno en el corazón), que pueden causar la muerte. Su médico deberá evaluar la función de su corazón;
- sensación intermitente en el pecho de manera "punzante", "acelerada" o "agitada" (palpitaciones);
- latidos cardíacos rápidos e irregulares (fibrilación auricular). Puede haber palpitaciones ocasionales del corazón, desmayos, dificultad para respirar o molestias en el pecho. Su médico necesitará comprobar su corazón;
- síntomas de presión arterial baja tales como aturdimiento, mareos, desmayos, visión borrosa, fatiga inusual, piel fría y húmeda o náuseas;
- signos de coágulos de sangre en las venas, especialmente en las piernas (síntomas que incluyen hinchazón, dolor y enrojecimiento en las piernas), que pueden desplazarse a través de los vasos sanguíneos a los pulmones causando dolor de pecho y dificultad para respirar;
- infección confirmada o alta sospecha de infección, acompañada de fiebre o baja temperatura corporal, respiración rápida anormal, ritmo cardíaco rápido, alteración de la capacidad de reacción y conciencia, disminución de la presión arterial (sepsis);
- sudoración abundante, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y diarrea (síntomas del síndrome colinérgico);
- disminución drástica de la producción de orina (signos de fallo del riñón);
- reacción alérgica (hinchazón principalmente en la cara, boca y garganta, así como en la lengua que puede producir picor o ser dolorosa);
- pérdida de apetito, abdomen hinchado, dolor en el abdomen, amarillamiento de la piel, debilidad grave y malestar. Esto puede ser indicativo de posibles alteraciones hepáticas que conllevan reemplazo del tejido hepático normal con tejido cicatrizado llevando a la pérdida de la función hepática, incluyendo aquellos acontecimientos hepáticos que dan lugar a consecuencias que amenazan la vida tales como insuficiencia hepática (que puede llevar a la muerte), daño hepático (daño de las células hepáticas, conducto biliar en el hígado, o ambos) y trasplante hepático;
- dolor ardiente en la parte superior del abdomen, particularmente entre comidas, temprano por la mañana o después de beber bebidas ácidas; heces alquitranadas, negras o con sangre; hinchazón, acidez estomacal, náuseas o vómitos, sensación temprana de saciedad (ulceración intestinal del estómago y / o intestino), que puede conducir a la muerte;
- dolor abdominal fuerte intensificado por el movimiento, náuseas, vómitos, incluso vómitos de sangre (o líquido con lo que parece café molido); el abdomen se vuelve rígido con sensibilidad (rebote) que se extiende desde el punto de perforación a través del abdomen; fiebre y / o escalofríos (perforación intestinal del estómago y / o intestino o ruptura intestinal) que pueden conducir a la muerte;
- estreñimiento, dolor abdominal, sensibilidad abdominal, fiebre, hinchazón, diarrea con sangre. Esto puede ser un síntoma de posible megacolon (expansión de los intestinos) o isquemia/infarto intestinal/necrosis, que puede conducir a la muerte. Su médico necesitará examinarle;

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

- aparición o aumento de debilidad muscular, espasmos musculares, dolor muscular. Esto puede indicar una posible alteración muscular (rabdomiolisis). Su médico necesitará examinarle;
- dolor agudo en el pecho o abdominal con dificultad para respirar con o sin tos o fiebre;
- Durante el uso de clozapina, se han notificado reacciones cutáneas extremadamente intensas y graves, como reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
- La reacción adversa de la piel puede aparecer como erupciones con o sin ampollas. Se pueden presentar irritación de la piel, edema y fiebre y síntomas similares a los de la gripe. Los síntomas del síndrome DRESS generalmente aparecen aproximadamente de 2 a 6 semanas (posiblemente hasta 8 semanas) después de que comienza el tratamiento. Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente le aplica, informe a su médico inmediatamente antes de tomar el siguiente comprimido de clozapina.

Otros efectos adversos:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- somnolencia, mareo;
- aumento de la producción de saliva.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- niveles altos de glóbulos blancos en la sangre (leucocitosis), niveles altos de un determinado tipo de glóbulos blancos en la sangre (eosinofilia);
- aumento de peso;
- visión borrosa;
- dolor de cabeza, temblor, rigidez, inquietud, agitación, convulsiones, movimientos bruscos, movimientos anormales, incapacidad para iniciar el movimiento, incapacidad para estarse quieto;
- cambios en la prueba del electrocardiograma (ECG) del corazón;
- presión sanguínea alta, debilidad o ligero dolor de cabeza después de cambiar de posición;
- náuseas (sensación de mareo), vómitos (estar mareado), pérdida de apetito, sequedad de boca; anomalías menores en las pruebas de la función hepática;
- pérdida del control de la vejiga, dificultad para orinar;
- cansancio, fiebre, aumento de la sudoración, temperatura corporal elevada;
- trastornos del habla (por ejemplo, palabras arrastradas).

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- déficit de glóbulos blancos en la sangre (agranulocitosis);
- trastorno del habla (por ejemplo, tartamudeo).

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- niveles altos de glóbulos rojos en la sangre (anemia);
- inquietud, agitación;

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

- confusión, delirio;
- ritmo cardíaco irregular, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis) o de la membrana que envuelve el músculo cardíaco (pericarditis), acumulación de líquido alrededor del corazón (derrame o efusión pericárdica);
- niveles altos de azúcar en la sangre, diabetes mellitus;
- coagulación sanguínea en los pulmones (tromboembolismo);
- inflamación del hígado (hepatitis), enfermedad del hígado que causa amarillamiento de la piel/orina oscura/picor;
- niveles elevados en la sangre de una enzima llamada creatinina fosfoquinasa.

**Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- aumento del número de plaquetas de la sangre con posible coagulación de los vasos sanguíneos;
- movimientos incontrolados de la boca/lengua y los labios;
- pensamientos obsesivos y comportamientos compulsivos repetitivos (síntomas obsesivo-compulsivos);
- reacciones de la piel;
- hinchazón del rostro (por inflamación de las glándulas salivales);
- dificultad para respirar;
- niveles muy altos de triglicéridos o colesterol en la sangre;
- enfermedad del músculo cardíaco (cardiomiopatía), parada del ritmo cardíaco (paro cardíaco);
- muerte súbita inesperada.

**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- cambios en el registro de ondas cerebrales (electroencefalograma/EEG);
- diarrea, malestar de estómago, ardor, malestar de estómago después de comer;
- debilidad muscular, espasmos musculares, dolor muscular;
- congestión nasal;
- enuresis nocturnas;
- aumento repentino e incontrolable de la presión sanguínea (pseudofeocromocitoma);
- contracción involuntaria que causa la curvatura del cuerpo hacia un lado (pleurotónos);
- si usted es un hombre trastorno de la eyaculación, en la que el semen entra en la vejiga en lugar de eyacular a través del pene (orgasmo seco o eyaculación retrógrada);
- inflamación del colon que provoca diarrea, dolor abdominal, fiebre;
- sarpullido, manchas rojo- púrpura, fiebre o picor debido a la inflamación de los vasos sanguíneos;
- cambio en el color de la piel, sarpullido en la cara en forma de “mariposa”, dolor de las articulaciones, dolor muscular, fiebre y fatiga (lupus eritematoso);
- síndrome de piernas inquietas (impulso irresistible de mover las piernas o los brazos, generalmente acompañado de sensaciones incómodas durante los períodos de descanso,

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

especialmente durante la tarde o durante la noche y que temporalmente se alivia con el movimiento);

- en pacientes de edad avanzada con demencia, se ha notificado un pequeño aumento del número de casos de muerte en los pacientes que toman antipsicóticos comparado con los que no lo toman.

## EFECTOS ADVERSOS

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 4821-6666/2247**
- **Hospital A. Posadas: 4854-6648/4658-7777**

## 5. Conservación de CLOZAPINA FABRA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Mantener a temperatura menor de 30°C, al abrigo de la luz y la humedad.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### CLOZAPINA FABRA 25 mg

Cada comprimido contiene:

Clozapina	.....	25 mg
Povidona	.....	4,5 mg
Almidón	.....	14,25 mg
Talco	.....	2 mg
Dióxido de silicio coloidal	.....	1 mg
Estearato de magnesio	.....	0,95 mg
Lactosa c.s.p	.....	95 mg

### CLOZAPINA FABRA 100 mg

Cada comprimido contiene:

Clozapina	.....	100 mg
Povidona	.....	18 mg
Almidón	.....	57 mg
Talco	.....	8 mg
Dióxido de silicio coloidal	.....	4 mg
Estearato de magnesio	.....	3,8 mg



LABORATORIOS FABRA S.A.  
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Lactosa c.s.p ..... 380 mg

### PRESENTACION

CLOZAPINA FABRA comprimidos: Envases que contienen 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 500 y 1000 comprimidos , siendo los dos últimos de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

*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> ó llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

Este medicamento debe ser usado bajo control y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica. Mantener este y todos los medicamentos alejados del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

**Certificado N°: 43.474**

#### Director técnico:

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.



LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 –Munro – Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216 - [info@fabra.com.ar](mailto:info@fabra.com.ar) - [www.fabra.com.ar](http://www.fabra.com.ar)

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

Firmado digitalmente por: FABRA  
Guillermo Julio  
Fecha y hora: 29.11.2023 16:33:05

Guillermo Fabra  
Director Técnico - Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-125699934 fabra

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.25 20:34:14 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.25 20:34:14 -03:00