nemea® 200mg
CLOZAPINA responde
responde
Un enfoque único en esquizofrenia refractaria
la única presentación 200 mg (1)
COMPRIMIDOS 200 mg RANURADOS (1)
Mayor FLEXIBILIDAD de DOSIFICACIÓN (1)
mg (1)
FACILITA el alcance de la DOSIS MEDIA (1)
Favorece la SIMPLIFICACIÓN de las tomas (1)

Bibliografía: **1.** Ficha técnica Nemea. Referencias: **2.** Nielsen J et al Acta Psych Scand 2011. **3.** Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study).Lancet. 2009 Aug 22;374(9690):620-7. **4.** Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia:a meta-analysis. Lancet. 2009 Jan 3;373(9657):31-41. **5.** Hirsch SR et al.Clozapine: progress in treating refractory schizophrenia. BMJ 1993. 29;306(6890):1427-8.

ADAMED
ESPECIALIZADOS EN ESPECIALISTAS
ADAMED LABORATORIOS, S.L.U.
C/ Golondrina, 26 • 28023 - Aravaca - Madrid (Spain) • Tel. +34 91 357 11 25 • fax. +34 91 307 09 70
www.adamedfarma.es
NEM-1268

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 Nemea debe interrumpir rápidamente y remitir al paciente inmediatamente al cardiólogo. Los pacientes con miocarditis o cardiomiopatía inducidas por Clozapina no deben ser re-expuestos a Nemea. Los pacientes con antecedentes de epilepsia deben ser detenidamente observados durante el tratamiento con Nemea, dado que se han encontrado casos de convulsiones relacionadas con la dosis. En tales casos, deberá reducirse la dosis (ver sección 4.2 Posología y forma de administración); y, si es necesario, deberá iniciarse un tratamiento anticonvulsivante. Los pacientes con trastornos hepáticos estables pre-existentes pueden ser tratados con Nemea, pero requieren controles regulares de la función hepática. Si durante el tratamiento de Nemea aparecen disfunciones de una posible **disfunción hepática**, tales como anorexia, vómitos, ictericia, deberán realizarse pruebas de función hepática. Si el aumento de los valores es clínicamente relevante (más de 2 veces el LNL) o si se presentan síntomas de ictericia, se interrumpirá el tratamiento con Nemea. Podrá reanudarse el tratamiento (ver "Reinicio del tratamiento" en la sección 4.2) sólo si los resultados de las pruebas de función hepática son normales. En tales casos, la función hepática deberá controlarse estrechamente tras la reintroducción de Clozapina. Nemea posee actividad anticolinérgica, que puede producir diversos efectos indeseables. Se recomienda una supervisión cuidadosa si el paciente presenta **hipertrofia de próstata** o **glaucoma de ángulo estrecho.** Debido probablemente a sus propiedades anticolinérgicas, se ha asociado a Clozapina con diversos grados de **alteración de la peristalsis intestinal** que pueden ser **estreñimiento o obstrucción intestinal, compactación fecal** o **íleo paralítico** (ver sección 4.8 Reacciones adversas). En raros casos,estos cuadros han terminado en desenlace mortal. Se ha observado también que el paciente que reciben medicaciones concomitantes que pueden producir estreñimiento (especialmente aquellos con propiedades anticolinérgicas como algunos antipsicóticos, antidepresivos y antiparkinsonianos, antihistamínicos), 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. Durante el tratamiento con Nemea 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 controlados para descartar la posibilidad de una infección subyacente o de desarrollo de agranulocitosis. En presencia de **fiebre elevada debe considerarse la posibilidad de un síndrome neuroléptico maligno (SNM).** Durante el tratamiento con Clozapina se ha comunicado, en raras ocasiones, una alteración de la tolerancia a la glucosa y/o desarrollo de diabetes mellitus. Los pacientes con diabetes mellitus, se ha determinado todavía el mecanismo para esta posible asociación. Muy raramente se han descrito casos de hiperglucemia grave 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 dispone 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. Se deberá valorar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que se haya hecho un diagnóstico médico sobre la hiperglucemia. Se ha descrito casos de tromboembolismo venoso (VTE) tras el tratamiento con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos generalmente presentan factores de riesgo de VTE adquiridos, deberán identificarse todos los posibles factores de riesgo para VTE antes y durante el tratamiento con Clozapina, y tomar medidas preventivas. Muy raramente se ha comunicado **pancitopenia** (incluyendo anemia aplásica) en pacientes del paciente. Tras el cese brusco del tratamiento con Clozapina, se han descrito reacciones agudas. Por ello, se recomienda una disminución gradual de la dosis cuando sea necesaria una interrupción. Si aparecen síntomas de leucopenia, se deberá vigilar estrechamente al paciente en relación a la recuenta de los sintomas pacíticos y de los síntomas de infección. Muy raramente se ha comunicado colinérgico como sudoración excesiva, debilidad, náuseas, vómitos y diarrea. Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos randomizados controlados frente a placebo en ancianos con demencia, se ha encontrado un incremento de aproximadamente tres veces del riesgo de episodios adversos cerebrovasculares. El mecanismo de este incremento de riesgo es desconocido. No se puede excluir un incremento de riesgo para otros antipsicóticos o otras poblaciones de pacientes. Nemea debería ser utilizada con precaución en pacientes con factores de riesgo de infarto. El uso de Clozapina no ha sido estudiado en pacientes con demencia y en ancianos, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Como con otros antipsicóticos, debe aconsejarse precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT. Como con otros antipsicóticos, deben tomarse precauciones cuando se prescribe Clozapina con medicamentos que incrementan el intervalo QTc. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Uso en pacientes de edad avanzada.** Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja (ver sección 4.2 Posología y forma de administración). Durante el tratamiento con Clozapina puede producirse hipotensión ortostática, y se han comunicado algunos casos de aquaciardo en ocasiones en pacientes de edad avanzada, particularmente aquellos con función cardiovascular comprometida, pueden ser más susceptibles a estos efectos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser también particularmente sensibles a los efectos anticolinérgicos de Clozapina, tales como retención urinaria y estreñimiento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Contraindicaciones de uso concomitante.** Por lo tanto, utilizarse concomitantemente con Nemea fármacos con potencial importante para deprimir la función de la médula ósea (ver 4.3 Contraindicaciones). No deberían utilizarse concomitantemente con Nemea fármacos antipsicóticos depot de larga duración (con clorpromazina o mieloisupresor), ya que pueden no ser eliminados rápidamente del organismo en situaciones en las que pudiera ser necesario, p.ej., neutropenia inducida por Clozapina. No debe tomarse alcohol concomitantemente con Nemea. Nemea posee un potencial importante para deprimir la función de la médula ósea (ver 4.3 Contraindicaciones). No deberían utilizarse concomitantemente con Nemea fármacos antipsicóticos depot de larga duración (con clorpromazina o mieloisupresor), ya que pueden no ser eliminados rápidamente del organismo en situaciones en las que pudiera ser necesario, p.ej., neutropenia inducida por Clozapina. No debe tomarse alcohol concomitantemente con Nemea. Nemea posee un potencial importante para deprimir la función de la médula ósea (ver 4.3 Contraindicaciones). **Precauciones que incluyen ajuste de dosis.** Nemea puede aumentar los efectos posteriores del SNC tales como narcóticos, antihistamínicos y benzodiazepinas. Se aconseja especial precaución cuando se inicie el tratamiento con Nemea en pacientes que estén tomando una benzodiazepina o cualquier otro fármaco depresivo. Estos pacientes pueden estar en mayor riesgo de colapso circulatorio, que en raras ocasiones puede ser profundo y puede conducir a paro cardiaco y respiratorio. Se deberá tener en cuenta el riesgo de colapso circulatorio cuando prescriba Nemea y ajuste de la dosis. Debido a la posibilidad de efectos aditivos, deberá tenerse precaución con la administración concomitante de fármacos con propiedades anticolinérgicas. Pacientes con enfermedades obstructivas del aparato respiratorio. Debido a sus propiedades anti-α-adrenérgicas, Nemea puede reducir el efecto hipertensor de la norepinefrina u otros fármacos predominantemente α-adrenérgicos y revertir el efecto hipertensor de la epinefrina. La administración concomitante de fármacos concedos como inhibidores 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 cafeina (ver más adelante) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como fluvoxamina y paroxetina (este último es controvertido). Algunos de los otros inhibidores de la recaptación de serotonina como fluoxetina y 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 del VIH son menos probables, pero no pueden descartarse algunos casos. Debido a que la cafeina aumenta la concentración plasmática de Clozapina y disminuye en aproximadamente un 50% tras 5 días sin ingesta de cafeina, 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. La administración concomitante de fármacos concedos como inductores de los enzimas del citocromo P450 puede disminuir los niveles plasmáticos de Clozapina, lo que puede llevar a una disminución de su eficacia. Fármacos conocidos como inductores de la actividad de los enzimas 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 contribuir a la disminución de los niveles de Clozapina. Cuando se utilice en combinación con éstos fármacos, ha de tenerse en cuenta, por tanto, la capacidad que tienen para reducir la eficacia de la Clozapina. **Otros.** El uso concomitante de litio u otros agentes activos del SNC puede aumentar el riesgo de aparición de un síndrome neuroléptico maligno (SNM). Se han descrito casos raros para graves de crisis epilépticas, inclusive 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 otros fármacos inhibidores o inductores de los isoenzimas del citocromo P450. No se han observado hasta la fecha interacciones clínicamente relevantes con antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas y antiarrítmicos tipo IC. fármacos todos ellos con afinidad por el citocromo P450 2D6. Como con otros antipsicóticos, debe tomarse precauciones cuando se prescribe Nemea con medicamentos que incrementan el intervalo QTc o causan desequilibrio electrolítico. Una descripción de las interacciones farmacológicas con Nemea que se consideran más importantes se indican en la Tabla 2. No es una lista exhaustiva.

Tabla 2: Referencia a las interacciones farmacológicas más relevantes

Fármaco	Interacciones	Comentarios
Supresores de la médula ósea (p.ej., carbamazepina, clorafenicol, sulfamidas, (p.ej., cotrimoxazol), analgésicos pirazolónicos (p.ej., fenilbutazona), penicilamina, agentes citotóxicos y antipsicóticos depotables depot de larga duración	Interactúan aumentando el riesgo y la gravedad de la supresión de la medula ósea.	Nemea no debe utilizarse concomitantemente con otros fármacos de los que se conoce que poseen potencial para suprimir la función de la médula ósea (ver Sección 4.3 Contraindicaciones).
Benzodiazepinas	El uso concomitante puede aumentar el riesgo de colapso circulatorio, que puede llevar a paro cardiaco y/o respiratorio.	A pesar de que su ocurrencia es rara, los antipsicóticos atípicos también han sido asociados con casos de colapso circulatorio. Estas notificaciones sugieren que es más probable que la depresión respiratoria y el colapso cuando se inicie el tratamiento con esta combinación o cuando Nemea se añade a un tratamiento ya establecido con benzodiazepinas.
Anticolinérgicos	Nemea potencia la acción de estos fármacos por adición de actividad anticolinérgica.	Observar al paciente por si aparecen efectos adversos anticolinérgicos como estreñimiento, especialmente en las primeras semanas de tratamiento. La prevalencia y la gravedad de la hipotensión están influidas por la tasa y la magnitud del ajuste de la dosis. Se han comunicado casos de colapso circulatorio como resultado de la hipotensión profunda, en particular relacionado con un ajuste agresivo del fármaco, con posibles complicaciones graves de paro cardiaco o respiratorio. Una minoría de los pacientes tratados con Clozapina experimentó cambios en el ECG similares a los observados con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo depresión del segmento S-T y aplanamiento o inversión de las ondas T, que se normalizaron tras la interrupción del tratamiento. La significación clínica de estos cambios no está clara. Sin embargo, debe tenerse presente que estas anormalidades se han observado en pacientes con miocarditis. Se han observado casos aislados de arritmias cardíacas, pericarditis/efusión pericárdica y miocarditis, algunos de ellos con desenlace mortal. La mayoría de los casos de miocarditis ocurrieron durante los dos primeros meses de iniciación del tratamiento con Clozapina. Los casos de cardiomiopatía aparecieron generalmente en fases más tardías del tratamiento. En algunos casos de miocarditis (aproximadamente 14%) y de pericarditis, deberían identificarse eosinofilia en sangre. Muy frecuentemente se ha observado estreñimiento e hipersalivación, y frecuentemente náuseas y vómitos. Muy raramente puede producirse íleo paralítico (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). En raras ocasiones, se ha asociado el tratamiento con Clozapina con diafagia. Puede producirse aspiración de alimentos ingeridos en pacientes que presentan disfagia o como consecuencia de una sobredosis aguda. **Trastornos hepatobiliares.** Pueden producirse elevaciones transitorias y asintomáticas de los enzimas hepáticos, y raramente hepatitis e ictericia colestásica. Se ha comunicado muy raramente necrosis hepática fulminante. Si se desarrolla ictericia, debe interrumpirse el tratamiento con Nemea (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). En casos raros, se ha comunicado pancreatitis aguda. **Trastornos renales.** Se han comunicado casos aislados de nefritis intersticial aguda asociada al tratamiento con Clozapina. **Trastornos reproductores y de las mamas.** Se han recibido casos muy raros de priapismo. **Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales.** Frecuencia desconocida: Síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6). **Trastornos congénitos, familiares y genéticos.** Frecuencia desconocida: Síndrome neuroléptico maligno (SNM) en pacientes en tratamiento con Clozapina solo o en combinación con litio u otros fármacos activos sobre el SNC. Se han descrito reacciones agudas por retirada (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo) (La Tabla 4 resume las reacciones adversas recogidas a través de notificaciones espontáneas y durante los ensayos clínicos. **Tabla 4: Estimación de frecuencia de reacciones adversas con el tratamiento, procedentes de las notificaciones espontáneas y de ensayos clínicos.** Las reacciones adversas están clasificadas bajo títulos de frecuencia, utilizando el convenio siguiente: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000), incluyendo casos aislados.
Supresores de la médula ósea (p.ej., carbamazepina, clorafenicol, sulfamidas, (p.ej., cotrimoxazol), analgésicos pirazolónicos (p.ej., fenilbutazona), penicilamina, agentes citotóxicos y antipsicóticos depotables depot de larga duración	El uso concomitante puede aumentar el riesgo de supresión medular.	Nemea no debe utilizarse concomitantemente con otros fármacos de los que se conoce que poseen potencial para suprimir la función de la médula ósea (ver Sección 4.3 Contraindicaciones).
Alcohol, IMAOs, depresores del SNC, incluyendo narcóticos y benzodiazepinas	Aumento de los efectos centrales. Depresión aditiva del SNC y deterioro del comportamiento cognitivo y motor cuando se usa en combinación con éstos fármacos.	Se recomienda precaución cuando se utilice Nemea en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC. Observar al paciente de los posibles efectos sedantes aditivos y tomar precaución no conducir ni manejar maquinaria.
Fármacos con elevada unión a proteínas (p.ej., warfarina, digoxina)	Nemea puede provocar un aumento en las concentraciones plasmáticas de estos fármacos debido a su desplazamiento de las proteínas plasmáticas.	Los pacientes deben ser controlados por si se producen efectos adversos asociados con estos fármacos y si es necesario, ajustar la dosis de los mismos.
Fenitoína	La adición de fenitoína al tratamiento con Nemea puede provocar una disminución en las concentraciones plasmáticas de Clozapina.	Si ha de usarse fenitoína, deberá controlarse estrechamente el paciente por si se produce un empeoramiento de los síntomas psicóticos.
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 inductoras de CYP1A2 (p. ej., omeprazol)	El uso concomitante puede disminuir los niveles de Nemea.	Debe considerarse el potencial reductor de la eficacia de Nemea.
Sustancias inhibidoras de CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, cafeína, ciprofloxacino)	El uso concomitante puede incrementar los niveles de Nemea.	Potencial incremento de reacciones adversas. Se requiere tomar cuidado también si se usa un inhibidor inhibidora de CYP1A2 concomitante, porque podrían ser una caída en los niveles de Nemea.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo. Existen sólo limitados datos clínicos de embarazos durante el tratamiento con Clozapina. Se ha descrito la aparición de síntomas de abstinencia inmediatamente después nacido en lo que respecta a embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3 Datos preclínicos seguros). Se deberá precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas. **Lactancia.** Los estudios en animales sugieren que Clozapina se excreta a través de la leche materna y tiene efectos en el lactante; por ello, las madres que deseen amamantar a sus hijos. Los recién nacidos que han estado expuestos a medicamentos antipsicóticos (como Clozapina) durante el tener trimestre en embarazo pueden presentar como efectos secundarios reacciones adversas que pueden variar en severidad y duración después del parto, por lo que se aconseja un cuidadoso control. Se han notificado casos de agitación, hipotonía, temblor, somnolencia y dificultad respiratoria y trastornos alimentarios. **Mujeres en edad fértil.** Puede producirse el retorno a la menstruación normal como resultado del cambio de otro antipsicótico a Nemea. Debe tomarse medidas anticoncepcionales adecuadas en mujeres en edad fértil. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Nemea 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 potencialmente peligrosa. Se deberá advertir al paciente que ocurran durante la enfermedad de Parkinson en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar. Mientras que el control sangíneo es una parte esencial del cuidado de los pacientes que reciben Clozapina, el médico debe conocer otras reacciones raras pero graves. Una observación cuidadosa del paciente y una adecuada anamnesis hacen que estas reacciones mínimas puedan ser diagnosticadas precozmente, previniendo así su morbilidad y mortalidad. **Sangre y sistema linfático.** El desarrollo de granulocitopenia y agranulocitosis es un riesgo inherente al tratamiento con Nemea. Por lo tanto, generalmente reversible al retirar el fármaco, la agranulocitosis puede provocar una sepsis y conducir a la muerte. Debido a que es necesaria la inmediata retirada del fármaco para prevenir el desarrollo de agranulocitosis que pongo en peligro la vida, es obligatorio la monitorización del recuento leucocitario (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). La Tabla 3 resume la incidencia estimada de agranulocitosis en cada periodo del tratamiento con Clozapina.

Tabla 3: Incidencia estimada de agranulocitosis[1]

Periodo de tratamiento	Incidencia de agranulocitosis por 100.000 personas semana[2] de observación
semana 0-18	3,2
semana 19-52	2,3
semana 53 y en adelante	1,8

1. De la experiencia del registro *"UK Clozaril Patient Monitoring Service"* (Programa de Seguimiento del Reino Unido) entre 1989 - 2001.
2. Persona-tiempo es la suma de las unidades de tiempo individuales que los pacientes en el registro han estado expuestos a Clozapina antes de experimentar agranulocitosis. Por ejemplo, se pudieron observar 100.000 personas-semana en 1.000 pacientes que estuvieron en el registro durante 100 semanas (100*1000 = 100.000), o en 200 pacientes que estuvieron en el registro durante 500 semanas (200*500 = 100.000) antes de experimentar agranulocitosis.

La incidencia acumulada de agranulocitosis en la experiencia desde el inicio del registro del UK Clozaril Patient Monitoring Service (0 - 11,6 años entre 1989 y 2001) es de 0,78%. La mayoría de los casos (aproximadamente el 70%) ocurrieron durante las primeras 18 semanas de tratamiento. **Trastornos metabólicos y nutricionales.** Raramente se ha comunicado alteración de la tolerancia a la glucosa y/o desarrollo o exacerbación de diabetes mellitus durante el tratamiento con Clozapina. En muy raras ocasiones, se ha comunicado hiperglucemia grave, provocando algunas veces cetoacidosis o coma hiperosmolar, en pacientes tratados con Clozapina sin antecedentes previos de hiperglucemia. Los niveles de glucosa se normalizaron en la mayoría de los pacientes tras la interrupción del tratamiento con Clozapina y en otros casos respondió a la hiperglucemia tras reiniciar el tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo de diabetes mellitus no insulina dependientes, se ha determinado también casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Trastornos del Sistema Nervioso Central.** Los efectos adversos más frecuentes observados incluyen somnolencia/sedación y mareos. Nemea puede producir cambios en el EEG, incluyendo la aparición de picos y ondas complejas. Disminuye el umbral convulsivo de forma dosis dependiente y puede producir espasmos mioclónicos o convulsiones generalizadas. Es más probable que estos síntomas aparezcan con el incremento rápido de la dosis y en pacientes con epilepsia pre-existente. En caso de que aparezcan, debe reducirse la dosis y, si es necesario, iniciar un tratamiento anticonvulsivante. Debe evitarse el uso de carbamazepina debido a su potencial para deprimir la función de la médula ósea y tener en cuenta la posibilidad de interacción farmacocinética con otros fármacos anticonvulsivantes. En casos raros, pacientes tratados con Nemea pueden sufrir delirio. Muy raramente, se han descrito casos de discinesia tardía en pacientes tratados con Clozapina que habían sido tratados con otros fármacos antipsicóticos. Los pacientes en los que la discinesia tardía se desarrolló con otros antipsicóticos, mejoraron con Clozapina. **Trastornos cardíacos.** Puede presentarse taquicardia e hipotensión ortostática con o sin síncope, especialmente en las primeras semanas de tratamiento. La prevalencia y la gravedad de la hipotensión están influidas por la tasa y la magnitud del ajuste de la dosis. Se han comunicado casos de colapso circulatorio como resultado de la hipotensión profunda, en particular relacionado con un ajuste agresivo del fármaco, con posibles complicaciones graves de paro cardiaco o respiratorio. Una minoría de los pacientes tratados con Clozapina experimentó cambios en el ECG similares a los observados con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo depresión del segmento S-T y aplanamiento o inversión de las ondas T, que se normalizaron tras la interrupción del tratamiento. La significación clínica de estos cambios no está clara. Sin embargo, debe tenerse presente que estas anormalidades se han observado en pacientes con miocarditis. Se han observado casos aislados de arritmias cardíacas, pericarditis/efusión pericárdica y miocarditis, algunos de ellos con desenlace mortal. La mayoría de los casos de miocarditis ocurrieron durante los dos primeros meses de iniciación del tratamiento con Clozapina. Los casos de cardiomiopatía aparecieron generalmente en fases más tardías del tratamiento. En algunos casos de miocarditis (aproximadamente 14%) y de pericarditis, deberían identificarse eosinofilia en sangre. Muy frecuentemente se ha observado estreñimiento e hipersalivación, y frecuentemente náuseas y vómitos. Muy raramente puede producirse íleo paralítico (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). En raras ocasiones, se ha asociado el tratamiento con Clozapina con diafagia. Puede producirse aspiración de alimentos ingeridos en pacientes que presentan disfagia o como consecuencia de una sobredosis aguda. **Trastornos hepatobiliares.** Pueden producirse elevaciones transitorias y asintomáticas de los enzimas hepáticos, y raramente hepatitis e ictericia colestásica. Se ha comunicado muy raramente necrosis hepática fulminante. Si se desarrolla ictericia, debe interrumpirse el tratamiento con Nemea (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). En casos raros, se ha comunicado pancreatitis aguda. **Trastornos renales.** Se han comunicado casos aislados de nefritis intersticial aguda asociada al tratamiento con Clozapina. **Trastornos reproductores y de las mamas.** Se han recibido casos muy raros de priapismo. **Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales.** Frecuencia desconocida: Síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6). **Trastornos congénitos, familiares y genéticos.** Frecuencia desconocida: Síndrome neuroléptico maligno (SNM) en pacientes en tratamiento con Clozapina solo o en combinación con litio u otros fármacos activos sobre el SNC. Se han descrito reacciones agudas por retirada (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). En raras ocasiones, se ha asociado el tratamiento con Clozapina con diafagia. Puede producirse aspiración de alimentos ingeridos en pacientes que presentan disfagia o como consecuencia de una sobredosis aguda. **Trastornos hepatobiliares.** Pueden producirse elevaciones transitorias y asintomáticas de los enzimas hepáticos, y raramente hepatitis e ictericia colestásica. Se ha comunicado muy raramente necrosis hepática fulminante. Si se desarrolla ictericia, debe interrumpirse el tratamiento con Nemea (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). En casos raros, se ha comunicado pancreatitis aguda. **Trastornos renales.** Se han comunicado casos aislados de nefritis intersticial aguda asociada al tratamiento con Clozapina. **Trastornos reproductores y de las mamas.** Se han recibido casos muy raros de priapismo. **Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales.** Frecuencia desconocida: Síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6). **Trastornos congénitos, familiares y genéticos.** Frecuencia desconocida: Síndrome neuroléptico maligno (SNM) en pacientes en tratamiento con Clozapina solo o en combinación con litio u otros fármacos activos sobre el SNC. Se han descrito reacciones agudas por retirada (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo) (La Tabla 4 resume las reacciones adversas recogidas a través de notificaciones espontáneas y durante los ensayos clínicos.

Trastornos metabólicos y nutricionales	
Frecuentes:	Aumento de peso
Raros:	Alteración de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus
Muy raros:	Cetoacidosis, coma hiperosmolar, hiperglucemia grave, hiperglicemia, hipercolesterolemia
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipertensión, hipotensión postural, síncope
Raros:	Tromboembolismo
No conocidos:	Tromboembolismo venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis de venas profundas)
Trastornos generales	
Frecuentes	Fatiga, fiebre, hipertermia benigna, trastornos de la sudoración/regulación de la temperatura
Raros	Síndrome Neuroléptico Maligno
Muy raros	Muere súbita inexplicable
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aumento de los enzimas hepáticos
Raros	Hepatitis, ictericia colestásica, pancreatitis
Muy raros	Necrosis hepática fulminante
Trastornos del sistema reproductor	
Muy raros	Priapismo
Trastornos psiquiátricos	
Raros	Inquietud, agitación
Investigaciones	
Raros:	Aumento de las CPK
Trastornos cardiacos	
Muy frecuentes:	Taquicardia
Frecuentes:	Cambios en el ECG
Raros:	Colapso circulatorio, arritmias, miocarditis, pericarditis/efusión pericárdica
Muy raros:	Cardiomiopatía, paro cardiaco
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	
Frecuentes:	Leucopenia/disminución del recuento leucocitario/ neutropenia, eosinofilia, leucocitosis
Poco frecuentes:	Agranulocitosis
Raros:	Anemia
Muy raros:	Trombocitopenia, trombocitemia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Somnolencia/sedación, mareo
Frecuentes:	Visión borrosa, cefalea, temblor, rigidez, acatisia, síntomas extrapiramidales, crisis epilépticas/ convulsiones/espasmos mioclónicos
Raros:	Confusión, delirio
Muy raros:	Discinesia tardía.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raros:	Aspiración de alimentos ingeridos
Muy raros:	Depresión respiratoria/colapso respiratorio
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Estreñimiento, hipersalivación
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, anorexia, sequedad de boca
Raros:	Diafagia
Muy raros:	Crecimiento de la glándula parotídea, obstrucción intestinal/íleo paralítico/compactación fecal
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Incontinencia urinaria, retención urinaria
Muy raros:	Nefritis intersticial
Trastornos cutáneos y de los tejidos subcutáneos	
Muy raros:	Reacciones cutáneas

Se han descrito episodios muy raros de prolongación de QT que pueden estar asociados con Torsades de Pointes, aunque no hay una relación causal concluyente con el uso de Clozapina. **4.9 Sobredosis.** 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 dispone de información sobre el desenlace. La mayoría de los casos 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 tras sobredosis 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 sedación profunda y coma sin llegar a ser letal. **Signos y síntomas.** Somnolencia, sedación, confusión, coma, confusión, alucinaciones, agitación, delirio, taquicardia, arrhythmias, hipertensión, convulsiones; hipersalivación, midriasis, visión borrosa; termolabilidad; hipotensión, colapso, taquicardia, arritmias cardíacas, neumonía por aspiración, disnea, depresión respiratoria. **Tratamiento.** Durante las primeras 6 horas tras la ingestión del fármaco, deberá realizarse un lavado gástrico y/o la administración de carbón activado. La dilución peritoneal y la hemodiálisis no son efectivas. Tratamiento sintomático bajo monitorización cardíaca continua, vigilancia de la respiración, monitorización de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. Deberá evitarse el uso de epinefrina en el tratamiento de la hipotensión debido a la posibilidad de un efecto paradójico (efecto inverso) al de la epinefrina. Es necesaria una estricta supervisión médica durante al menos 5 días debido a la posibilidad de reacciones retardadas. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos. Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas. Código ATC: N05AH02. Clozapina es un fármaco antipsicótico diferente de los antipsicóticos clásicos. En estudios farmacológicos, Clozapina no induce catalepsia ni inhibe el comportamiento estereotipado inducido por apomorfina o anfetamina. Posee una acción bloqueante débil sobre los receptores dopaminérgicos (D1, D2, D3 y D5), pero muestra potentes efectos sobre el receptor D4, además de un potente efecto anti-α-adrenérgico y anticolinérgico, antihistamínico y de afinidad para receptores 5-HT2 ("atípicos"). También ha demostrado poseer propiedades antiserotoninérgicas. 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. En un ensayo clínico aleatorio realizado en 319 pacientes resistentes al tratamiento tratados durante 12 meses, se observó una mejoría clínicamente relevante en el 37% de los pacientes durante la primera semana de tratamiento y en un 44% al final de los 12 meses. La mejoría se definió como aproximadamente un 20% de reducción desde el nivel basal en la escala *Psychiatric Rating Scale* Score. Además, se han descrito mejorías en algunos aspectos de la disfunción cognitiva. Comparado con los antipsicóticos clásicos, Clozapina produce menos movimientos involuntarios tipo Parkinson, 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 síntomas mirinamenor asociados a los mismos, como ginecomastia, amenorrea, galactorrea o impotencia. Una reacción adversa potencialmente grave del tratamiento con Clozapina es la granulocitopenia y agranulocitosis, que ocurre en una estimada del 3% y 0,7% respectivamente. Teniendo en cuenta este riesgo, el uso de Nemea debe limitarse a pacientes resistentes al tratamiento o pacientes con psicosis en el curso de la enfermedad de Parkinson cuando hayan fallado otras terapias (ver sección 4.1 Indicaciones terapéuticas) y si los cuales se les puede realizar exámenes hematológicos regulares (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.8 Reacciones adversas). **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** La absorción de Clozapina administrado por vía oral es del 90-95%; los alimentos no influyen ni en la velocidad ni en el grado de absorción. Clozapina está sometida a un metabolismo de primer paso moderado, lo que se traduce en una biodisponibilidad absoluta del 50-60%. 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 de 0,4 a 4,2 horas), y el volumen de distribución es

Estudio aleatorizado de clozapina *vs* risperidona en pacientes con primer episodio de esquizofrenia sin tratamiento previo. Resultados tras un año

Randomized trial of clozapine vs. risperidone in treatment-naïve first-episode schizophrenia: Results after one year

SANZ-FUENTENEBRO J, TABOADA D, PALOMO T, ARAGÜES M, OVEJERO S, DEL ALAMO C, MOLINA V.

Schizophr Res. 2013 Jul 17; pii: S0920-9964(13)00347-2.

PALABRAS CLAVE:

CLOZAPINA;
PRIMER EPISODIO PSICÓTICO;
RISPERIDONA;
TRATAMIENTO INICIAL

En pacientes con primer episodio psicótico, clozapina puede ser potencialmente valiosa como tratamiento inicial para conseguir limitar precozmente el deterioro clínico y cognitivo. No obstante, hasta hace poco su uso restringido ha limitado el estudio de esta posibilidad. Nuestro grupo de investigación está desarrollando un estudio abierto, multicéntrico, no comercial, sobre la diferencia en la eficacia entre clozapina y risperidona en el primer episodio de esquizofrenia. En este documento presentamos los resultados relacionados con las variables clínicas tras un periodo de seguimiento de un año. Hasta el momento hemos reclutado 30 pacientes diagnosticados de esquizofrenia o trastorno esquizoide con duración de la enfermedad de menos de dos años. Los pacientes no habían recibido ningún tratamiento previo y fueron aleatorizados para ser tratados con clozapina o risperidona. Nuestros resultados indican que en promedio los pacientes en tratamiento con clozapina siguieron su tratamiento original durante un periodo de tiempo más largo que los pacientes tratados con risperidona. Según el análisis de última observación llevada a cabo (LOCF), los pacientes en tratamiento con clozapina y risperidona mostraron mejorías clínicas similares, aunque en el grupo de clozapina se encontraron mejorías marginalmente mayores en las puntuaciones de los síntomas positivos y totales. En el mes 12 observamos una mejoría marginal en las puntuaciones de los síntomas negativos en los pacientes tratados con clozapina. Los efectos secundarios de estudio, medidos con la escala Udvalg for KliniskeUndersøgelser (UKU), se correlacionaron negativamente con los síntomas negativos durante el seguimiento. Aunque los datos son preliminares, sugieren que clozapina puede tener una eficacia ligeramente superior en el año inicial del tratamiento del primer episodio en pacientes esquizofrénicos que no han recibido tratamiento previo, y que esto puede deberse en gran parte a la mayor adherencia al tratamiento.

> “Clozapina puede tener una eficacia ligeramente superior que risperidona en el año inicial del tratamiento del primer episodio esquizofrénico”

COMENTARIO DEL ARTÍCULO

Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review

SOMMER IE, BEGEMANN MJ, TEMMERMAN A, LEUCHT S.

Schizophr Bull. 2012 Sep;38(5):1003-11.

El aumento farmacológico se realiza frecuentemente cuando la respuesta a clozapina es insuficiente en pacientes esquizofrénicos. En este metanálisis los autores han resumido la evidencia disponible sobre la eficacia del aumento farmacológico en el tratamiento con clozapina del espectro del trastorno esquizofrénico. Se incluyeron únicamente estudios comparativos, doble ciego, aleatorizados. La medición principal de resultados fue la gravedad total de los síntomas y la medición secundaria las subpuntuaciones de los síntomas positivos y negativos. La magnitud de los efectos se calculó a partir de estudios individuales y combinados con el objetivo de estandarizar las diferencias medias (g de Hedges). Se incluyeron para el análisis 29 estudios que informaban sobre 15 estrategias diferentes de aumento farmacológico. Se observó que lamotrigina, citalopram, sulpirida y CX516 (un agonista glutamatérgico) presentaban una eficacia significativamente mayor que placebo sobre la gravedad de los síntomas. Tras la retirada atípica del tratamiento con lamotrignina desaparecía su efecto positivo. Otros hallazgos positivos se basaban en estudios únicos. Con topiramato y sulpirida se observó una eficacia significativamente mejor sobre la gravedad de los síntomas positivos. Tras la retirada atípica del tratamiento con topiramato desaparecía el efecto. Los resultados de sulpirida estaban basados en un solo estudio comparativo aleatorizado. Basándose en estudios únicos, para los síntomas negativos, citalopram, sulpirida y CX516 mostraron mayor eficacia que placebo. A la vista de los resultados de este metanálisis, los autores concluyen que en la actualidad existe escasa evidencia de la eficacia del aumento de clozapina. Tanto la evidencia de eficacia de lamotrignina como la de topiramato se basan en estudios únicos que muestran hallazgos divergentes. Igualmente, el efecto de citalopram, sulpirida y CX516 se basa en estudios únicos. Por tanto, a pesar de la idea generalmente aceptada, los aumentos farmacológicos de clozapina aún no han demostrado que sean superiores a placebo.

> “Los aumentos farmacologicos de clozapina aún no han demostrado que sean superiores a placebo”

Clozapina y agranulocitosis en España: ¿tenemos una población más segura? Seguimiento hematológico a 5 años de una cohorte de pacientes tratados con

Clozapine and agranulocitosis in Spain: Do we have a safer population? A 5-year hematologic follow-up

PONS A, UNDURRAGA J, BATALLA A, BERNARDO M.

Rev Psiquiatr Salud Ment. 2012 Jan-Mar;5(1):37-42.

PALABRAS CLAVE

AGRANULOCITOSIS;
NEUTROPENIA;
CLOZAPINA

INTRODUCCIÓN

La clozapina es un fármaco de probada efectividad, sin embargo, su uso se asoció a la aparición de agranulocitosis y así, fue restringido para esquizofrenia resistente y con un estricto control hematológico. El objetivo de nuestro trabajo es evaluar el riesgo de discrasias sanguíneas en una población de pacientes en tratamiento con clozapina seguidos durante 5 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de una cohorte de pacientes en tratamiento con clozapina en los que se evaluó el riesgo de aparición de alteraciones en la serie blanca, a través de analíticas semanales durante los primeros 18 semanas y mensuales a partir de entonces.

RESULTADOS

Se trata de una muestra de 271 pacientes, con una media de edad de 32,3 años y un 63,5% de hombres.

> “La evidencia actual disponible sobre la clozapina [...] hacen adecuado plantearse revisar los protocolos de seguimiento y utilización de este fármaco”

nemea® 200mg
CLOZAPINA *responde*

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO
1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Nemea 200 mg comprimidos.

Nemea puede producir agranulocitosis. Su uso debe limitarse a pacientes: • con esquizofrenia que no respondan o no toleren el tratamiento con antipsicóticos, o con psicosis en enfermedad de Parkinson, cuando haya fallado otro tratamiento. (ver 4.1) • que inicialmente presenten valores normales de leucocitos (recuento leucocitario ≥3.500/mm³ (3,5x10³/L), y recuento absoluto de neutrófilos, ≥2.000/mm³ (2,0x10³/L)), y • a los que se les pueda realizar regularmente recuentos leucocitarios y recuentos absolutos de neutrófilos como se indica a continuación: semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento y al menos una vez cada 4 semanas durante el tiempo que continúe el tratamiento. Los controles han de continuar durante todo el tratamiento y durante 4 semanas tras la interrupción completa del mismo. Los médicos prescriptores deben cumplir con todas las medidas de seguridad establecidas. En cada visita debe recordarse al paciente en tratamiento con Nemea que contacte con su médico de inmediato si empieza a sentirse cualquier tipo de infección. Debe prestarse especial atención a síntomas de tipo gripal tales como fiebre o dolor de garganta y a cualquier evidencia de infección que pueda ser indicativa de neutropenia. Nemea debe permanecer bajo estricto control médico de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Miocarditis: El uso de Clozapina está asociado con un aumento del riesgo de miocarditis, que en casos raros ha tenido un desenlace fatal. El aumento del riesgo de miocarditis es mayor durante los 2 primeros meses de tratamiento. Raramente también se ha comunicado casos fatales en adultos jóvenes. Debe sospecharse la aparición de miocarditis o cardiomiopatía en pacientes que experimentan taquicardia persistente en reposo, especialmente en los primeros dos meses de tratamiento y/o palpitaciones, arritmias, dolor torácico y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (p.ej., fatiga sin causa aparente, disnea, taquipnea) o síntomas similares a los de infarto de miocardio. Si se sospecha la aparición de miocarditis o cardiomiopatía, el tratamiento con Nemea debe interrumpirse rápidamente y remitir al paciente inmediatamente al cardiólogo. Los pacientes que presenten miocarditis o cardiomiopatía inducidas por Clozapina no deben ser reexpuestos al fármaco.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Cada comprimido de Nemea 200 mg contiene 200 mg de Clozapina. *Excipientes:* Cada comprimido de Nemea 200 mg contiene 259,52 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido. Los comprimidos de Nemea 200 mg son comprimidos amarillos, ovalados, con marca "200" en un lado y ranura en el otro lado. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Nemea está indicado en pacientes esquizofrénicos que presentan recaídas a tratamiento y en pacientes esquizofrénicos que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratados con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo los antipsicóticos atípicos. La resistencia al tratamiento se define como la ausencia de mejoría clínica satisfactoria a pesar de haber utilizado como mínimo dos tratamientos diferentes con antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico, a las dosis adecuadas y durante el tiempo adecuado. Nemea 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. **4.2 Posología y forma de administración.** La dosis debe ajustarse individualmente. Para cada paciente debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Para dosis no facilitadas con esta presentación, existen otras presentaciones disponibles de este medicamento. El inicio del tratamiento con Nemea se restringirá a aquellos pacientes con recuento leucocitario ≥3.500/mm³ (3,5x10³/L) y un recuento absoluto de neutrófilos ≥2.000/mm³ (2,0x10³/L) dentro de los límites normales estandarizados. Deberá ajustarse la dosis en pacientes que reciban simultáneamente fármacos que presentan interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas con Nemea, tales como benzodiazepinas o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se recomiendan las dosis siguientes: **Pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento, inicio del tratamiento.** 12,5 mg una o dos veces al primer día, seguido de uno o dos comprimidos de 25 mg 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 necesaria, la dosis diaria puede aumentarse en incrementos de 50 mg a 100 mg cada media semana ó preferiblemente a intervalos semanales. **Uso en pacientes de edad avanzada.** 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. **Uso en niños.** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Nemea en niños menores de 16 años. No debe utilizarse en este grupo de edad hasta que se disponga de más datos. **Rango de dosis terapéutico.** En la mayoría de los pacientes, parece ejercer una 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. Para la dosis de mantenimiento, una vez adaptada, **Dosis máxima.** Para obtener el beneficio terapéutico óptimo, algunos pacientes pueden necesitar dosis superiores; en estos casos son permisibles aumentos prudenciales (es decir, sin exceder los 100 mg) hasta una dosis máxima de 900 mg/día. 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 tanto, se recomienda un ajuste descendente cautelioso. El tratamiento debe prosseguir 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 Nemea, 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 (ver apartados 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo). **Reinicio del tratamiento.** En pacientes en los que el intervalo desde la última dosis de Nemea exceda de 2 días, debe reiniciarse el tratamiento con 12,5 mg administrados una o dos veces al 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 (ver secciones 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo) pero que después fueron dosificados con éxito hasta una dosis terapéutica, el reajuste de dosis debe realizarse con extrema precaución. **Cambio de un tratamiento antipsicótico previo a Nemea.** En general, se recomienda que Nemea no se utilice en combinación con otros antipsicóticos. Cuando el tratamiento con Nemea va a instaurarse en un paciente que recibe terapia antipsicótica oral, se recomienda retirar primero este tratamiento mediante reducción progresiva de la dosis. **Trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar.** La dosis 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, dosis que no debe alcanzarse hasta el final de la segunda semana. La cantidad diaria total debe ir tomarse en una única dosis, preferiblemente por la noche. La dosis media efectiva se encuentra entre 25 mg y 37,5 mg/día. En casos de que el tratamiento se interrumpa durante más 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. La dosis de 50 mg/día sólo deberá sobrepasarse en casos excepcionales y nunca debe excederse la dosis máxima de 100 mg/día. Si aparece hipotensión ortostática, sedación intensa o confusión, deberán limitarse o retrasar los aumentos de dosis. Durante las primeras semanas de tratamiento deberá controlarse la presión arterial. Cuando los síntomas psicóticos hayan desaparecido completamente durante al menos dos semanas, es posible aumentar la medicación antipsicótica si así lo permite el estado motor del paciente. Si esto provoca la reaparición de los síntomas psicóticos, puede aumentarse la dosis de Nemea con incrementos de 12,5 mg/semana hasta un máximo de 100 mg/día tomados en una o dos dosis (ver 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). El tratamiento ha de interrumpir inmediatamente en caso de neutropenia o agranulocitosis, tal como se indica en la sección 4.4 (Advertencias y precauciones especiales de empleo). En este caso, es esencial un cuidadoso control posterior del paciente, ya que los síntomas pueden reaparecer rápidamente. **4.3 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. • 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 (p.ej., miocarditis). • Enfermedad hepática activa asociada a náuseas, anorexia o ictericia; enfermedad hepática progresiva, insuficiencia hepática. • Ileo paralítico. • El tratamiento con Nemea no deberá iniciarse concomitantemente con fármacos de los que se conoce que tienen potencial importante para causar agranulocitosis; debe evitarse el uso concomitante con antipsicóticos depot. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Nemea puede causar agranulocitosis. La incidencia de agranulocitosis y la tasa de mortalidad en aquellos pacientes que hayan desarrollado agranulocitosis han disminuido de forma clara en tratamientos prolongados en reposo, especialmente en los dos primeros meses de tratamiento, y/o palpitaciones, arritmias, dolor torácico y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (p.ej.,

La dosis media administrada fue de 227,6 mg/día (25 a 600 mg). Durante las primeras 18 semanas de seguimiento, se observó una incidencia de neutropenia de 3,0% y de leucopenia de 1,3%. Durante los dos años siguientes, se encontró un nuevo caso de leucopenia y uno de neutropenia (n = 120). No se observaron nuevos casos en los pacientes que completaron 5 años de seguimiento (n = 69). A lo largo de todo el seguimiento, no hubo ningún caso de agranulocitosis.

CONCLUSIÓN

Se observó una incidencia de neutropenia del 3%, concentrado en los primeros meses de seguimiento. Ningún paciente presentó agranulocitosis. La evidencia actual disponible sobre efectividad y seguridad de la clozapina y los resultados del presente estudio, hacen adecuado plantearse revisar los protocolos de seguimiento y utilización de este fármaco.

recomendaciones oficiales. Debido a los riesgos asociados con Nemea, su uso está limitado a pacientes en los que el tratamiento esté indicado como se especifica en la sección 4.1. (Indicaciones terapéuticas) y: • que hayan tenido inicialmente un recuento de leucocitos normal (recuento leucocitario ≥3.500/mm³ (3,5x10³/L) y un recuento absoluto de neutrófilos ≥2.000/mm³ (2,0x10³/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 con Clozapina 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 una consulta médica debe recordarse al paciente en tratamiento con Nemea que contacte con su médico de inmediato si empieza a sentirse cualquier tipo de infección. Debe prestarse especial atención a síntomas de tipo gripal tales 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 seguro de los resultados de los análisis de sangre y tomar las medidas necesarias para evitar que en el futuro sean re-expuestos de forma inadvertida. Los pacientes con antecedentes de trastornos primarios de la médula ósea deberán ser tratados sólo si los beneficios superan los riesgos. Estos pacientes deben ser examinados exhaustivamente por un hematólogo antes de iniciar el tratamiento con Nemea. Se debe prestar especial atención a los pacientes a los que se les haya diagnosticado neutropenia/leucopenia tóxica benigna. El tratamiento con Nemea puede iniciarse sólo si la decisión es referendada por el hematólogo.

Control del recuento leucocitario y del recuento absoluto de neutrófilos. Antes de iniciar el tratamiento con Nemea, debe realizarse un recuento leucocitario y fórmula hemática diferencial en los 10 días previos, para asegurar que solamente reciban el fármaco los pacientes con recuento leucocitario normal y recuento absoluto de neutrófilos normal (recuento leucocitario ≥3.500/mm³ (3,5x10³/L) y recuento absoluto de neutrófilos ≥2.000/mm³ (2,0x10³/L). Después del inicio del tratamiento con Nemea, deben 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 Nemea o hasta que se haya producido la recuperación hematológica (ver más adelante). Recuento leucocitario o recuento absoluto de neutrófilos bajos. 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 y otros síntomas 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 bajos.** Si durante el tratamiento con Nemea el recuento leucocitario disminuye a valores entre 3.500/mm³ (3,5x10³/L) y 3.000/mm³ (3,0x10³/L) o el recuento absoluto de neutrófilos disminuye entre 2.000/mm³ (2,0x10³/L) y 1.500/mm³ (1,5x10³/L), se realizarán controles hematológicos al menos dos veces a la semana hasta que el recuento leucocitario y el recuento absoluto de neutrófilos se normalicen al menos dentro del rango de 3.000-3.500/mm³ (3,0-3,5x10³/L) y 1.500-2.000/mm³ (1,5-2,0x10³/L), respectivamente, o más altos. Es obligada la interrupción inmediata del tratamiento con Nemea si el recuento leucocitario es inferior a 3.000/mm3 (3,0x10³/L) o el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 1.500/mm³ (1,5x10³/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 clínicos u otros síntomas que pudieran ser indicativos de infección. Se recomienda la confirmación de estos valores mediante dos recuentos hemáticos en dos días consecutivos. Sin embargo, se interrumpirá el tratamiento con Nemea tras el primer recuento hemático. Tras la interrupción del tratamiento con Nemea, se requiere un control hematológico hasta que se produzca la normalización de los valores hemáticos.

Tabla 1

Recuento hematológico		Acción requerida
Recuento leucocitario/mm³ (1/L)	Recuento absoluto de neutrófilos/mm³ (1/L)	
≥3.500 (≥3,5x10³)	≥2.000 (≥2,0x10³)	Continuar el tratamiento con Nemea.
3.000-3.500 (3,0x10³-3,5x10³)	1.500-2.000 (1,5x10³ – 2,0x10³)	Continuar el tratamiento con Nemea, toma de análisis bisemanal hasta que el recuento se estabilice o aumente.
<3.000 (<3,0x10³)	<1.500 (<1,5x10³)	Interrumpir inmediatamente el tratamiento con Nemea, análisis diario hasta que se resuelva la anormalidad hemática, controlar una posible infección. No re-exponer al paciente.

Si se ha suspendido el tratamiento con Nemea y se produce un descenso posterior del recuento leucocitario por debajo de 2.000/mm³ (2,0x10³/L) o el recuento absoluto de neutrófilos descienda por debajo de 1.000/mm³ (1,0x10³/L), el manejo de esta incidencia debe ser supervisado por un hematólogo experimentado. Interrupción del tratamiento por pruebas hematológicas anormales. Es obligada la interrupción del tratamiento con Nemea cuando resultado de alteraciones en el recuento leucocitario o en el recuento absoluto de neutrófilos (ver arriba) no deben ser reexpuestos a Nemea. Los prescriptores deberán mantener un registro de los resultados y tomar las medidas necesarias para evitar que estos pacientes sean re-expuestos en el futuro de forma inadvertida. **Interrupción del tratamiento por otras razones.** A los pacientes que hayan sido tratados con Nemea 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 adicionales. Si no se producen anomalidades hematológicas, deben reanudarse los controles a intervalos no superiores a 4 semanas. Si el tratamiento con Nemea se ha interrumpido durante 4 semanas, más, se requiere un control semanal durante las siguientes 18 semanas de tratamiento y debe reajustarse la dosis (ver sección 4.2 Posología y forma de administración). **Otras precauciones.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. En caso de que se produzca **eosinofilia,** se recomienda interrumpir el tratamiento con Nemea si el recuento de eosinófilos aumenta por encima de 3.000/mm³ (3,0x10³/L); la terapia sólo debe reiniciarse si el recuento de eosinófilos disminuye por debajo de 1.000/mm³ (1,0x10³/L). En caso de que se produzca **trombocitopenia,** se recomienda interrumpir el tratamiento con Nemea si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 50.000/mm³ (50x10³/L). Durante el tratamiento con Nemea puede presentarse **hipotensión ortostática,** con o sin síncope. Raramente, el colapso puede ser profundo y puede ir acompañado de paro cardíaco y/o respiratorio. Es más probable que estos sucesos ocurran con el uso concomitante de benzodiazepinas u otros fármacos antipsicóticos (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), 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 tanto, los pacientes que inician el tratamiento con Nemea 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 sugieren que el uso de Nemea 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 Nemea, algunos de ellos con desenlace mortal. Debe sospecharse la presencia de miocarditis o cardiomiopatía en pacientes que desarrollan 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 (p.ej.,