

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

Lodux® debe ser dispensado bajo estricta supervisión médica en concordancia con las recomendaciones oficiales.

Lodux® puede producir agranulocitosis. Su uso debe limitarse a pacientes:

- con esquizofrenia que no respondan o son intolerantes al tratamiento con antipsicóticos clásicos, o con esquizofrenia o desordenes esquizoafectivos con conducta suicida recurrente y en pacientes con psicosis en enfermedad de Parkinson cuando hayan fallado otros tratamientos.
- quienes tienen inicialmente recuento de leucocitos normales (Conteo de WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$), y recuento absoluto de neutrófilos, ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)), y
- en quienes el conteo de glóbulos blancos (WBC) y conteo absoluto de neutrofilos (ANC) puede ser realizado como sigue: semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento y a lo menos cada 4 semanas a partir de entonces y hasta el fin del tratamiento. El monitoreo debe continuar a lo largo del tratamiento y durante 4 semanas tras la interrupción completa del mismo.

La prescripción médica deberá cumplir completamente con las medidas de seguridad requeridas.

En cada control médico, un paciente recibiendo clozapina deberá ser instruido a contactar al médico tratante inmediatamente si empieza a desarrollar 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.

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 han comunicado casos fatales de cardiomiopatía.

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 Lodux® debe interrumpirse rápidamente y remitir al paciente inmediatamente al cardiólogo.

Los pacientes que presenten miocarditis o cardiomiopatía inducidas por clozapina no deben ser re-expuestos al fármaco.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lodux® 25 mg comprimidos

Lodux® 100 mg comprimidos

2. ESTRUCTURA

2.1. DCI

Clozapina

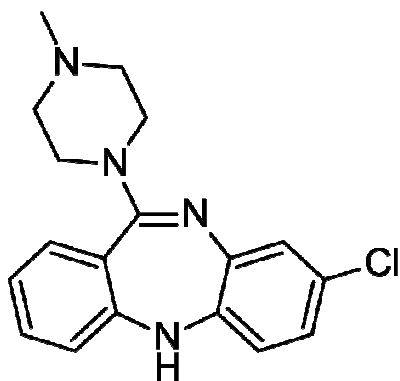
2.3. NOMBRE QUÍMICO

8-Cloro-11-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin

2.4. FORMULA ESTRUCTURAL

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg



2.5. FÓRMULA CONDENSADA

$C_{18}H_{19}ClN_4$

2.6. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimido de 25 mg:

Comprimido amarillo, redondo, ranurados con una marca de división en ambos lados y grabados con la leyenda "CPN 25" en un lado.

Comprimido de 100 mg:

Comprimido amarillo, redondo, ranurados con una marca de división en ambos lados y grabados con la leyenda "CPN 100" en un lado

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lodux® 25 mg:

Cada comprimido contiene 25 mg de clozapina.

Excipientes: lactosa monohidrato, povidona, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, talco, dióxido de silicio coloidal anhidro, estearato de magnesio.

Lodux® 100 mg:

Cada comprimido contiene 100 mg de clozapina.

Excipientes: lactosa monohidrato, povidona, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, talco, dióxido de silicio coloidal anhidro, estearato de magnesio.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lodux® está indicado en:

- Pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento, es decir, para los pacientes con esquizofrenia que no responden a los antipsicóticos clásicos o que no los toleran.
La ausencia de respuesta se define como la falta de mejoría clínica a pesar del uso de dosis adecuadas de al menos dos antipsicóticos prescritos durante un tiempo adecuado.
La intolerancia se define como la imposibilidad de conseguir un efecto clínico suficiente con los antipsicóticos clásicos a causa de reacciones adversas neurológicas graves e intratables (efectos secundarios extrapiramidales o disnesia tardía)
- Pacientes con esquizofrenia o trastornos esquizoafectivos con conducta suicida recurrente, clozapina permite reducir el riesgo de conducta suicida recurrente en los pacientes con una historia clínica y estado clínico reciente que permita suponer que corren un riesgo crónico de que se vuelva a manifestar una conducta suicida.
- Trastornos psicóticos que se manifiestan en la enfermedad de Parkinson, en los casos en que ha fallado el tratamiento convencional.

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

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

Retirada de la medicación anticolinérgica, por ejemplo antidepresivos tricíclicos.

Intento de reducir la dosis de la medicación antiparkinsoniana con efecto dopaminérgico.

4.2 Posología y forma de administración

Información sobre la dosificación

La dosis debe ajustarse individualmente. Para cada paciente debe utilizarse la dosis mínima eficaz.

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.

El inicio del tratamiento con Lodux® se restringirá a aquellos pacientes con recuento leucocitario $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) y un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) dentro de los límites normales estandarizados.

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

Forma de administración

Lodux® se administra por vía oral.

Cambio de un tratamiento antipsicótico previo a Lodux®

En general, se recomienda que Lodux® no se utilice en combinación con otros antipsicóticos.

Cuando el tratamiento con Lodux® 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 Lodux®, 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 sección 4.4).

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

Reinicio del tratamiento

En pacientes, en quienes el intervalo desde la última dosis de Lodux® 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 (ver sección 4.4) 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 Lodux® 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 interrumpirse inmediatamente en caso de neutropenia o agranulocitosis (ver sección 4.4). 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 Lodux® a pacientes con insuficiencia hepática y monitorizar de forma regular la función del hígado (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Lodux® 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

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

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.

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 Lodux®.
- 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.
- Íleo paralítico.
- El tratamiento con Lodux® no deberá iniciarse concomitantemente con sustancias de las 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

Agranulocitosis

Lodux® puede causar agranulocitosis. 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 Lodux®, su uso está limitado a pacientes en los que el tratamiento esté indicado como se especifica en la sección 4.1 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 sólo se tratará al paciente si los beneficios esperados superan claramente los riesgos (ver sección 4.3). El médico que instaure el tratamiento deberá valorar el realizar un ECG antes del tratamiento.

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

Antes de iniciar el tratamiento, el médico ha de 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 sanguíneos.

La interrupción inmediata del tratamiento con Lodux® es obligada 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 Lodux®. Los pacientes a los que se les haya interrumpido el tratamiento con Lodux® como resultado de alteraciones en el recuento leucocitario o en el recuento absoluto de neutrófilos no deberán ser re-expuestos a Lodux®.

En cada visita debe recordarse al paciente en tratamiento con Lodux® que contacte con su médico de

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

inmediato si empieza a desarrollar 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 sanguíneo inmediatamente. Los prescriptores deberán mantener un registro de los resultados de los análisis sanguíneos 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 sólo si los beneficios superan los riesgos. Estos pacientes deben ser examinados exhaustivamente por un hematólogo antes de iniciar el tratamiento con Lodux®.

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

Control del recuento leucocitario y del recuento absoluto de neutrófilos

Antes de iniciar el tratamiento con Lodux® debe realizarse un recuento leucocitario y fórmula hemática diferencial, en los 10 días previos, para asegurar que solamente reciban Lodux® los pacientes con recuento leucocitario normal y recuento absoluto de neutrófilos normal (recuento leucocitario $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) y recuento absoluto de neutrófilos $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)).

Después del inicio del tratamiento con Lodux®, 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 Lodux® o hasta que se haya producido la recuperación hematológica (ver "Recuento leucocitario o recuento absoluto de neutrófilos bajo"). 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 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 Lodux®, el recuento leucocitario disminuye 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 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.

Es obligada la interrupción inmediata del tratamiento con Lodux® 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 Lodux® tras el primer recuento.

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

Tabla 1

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

Recuento hematológico		Acción requerida
Recuento leucocitario/mm ³ (/l)	Recuento absoluto de neutrófilos/mm ³ (/l)	
≥ 3500 (≥3,5x10 ⁹)	≥ 2000 (≥2,0x10 ⁹)	Continuar el tratamiento con Leponex.
Entre ≥ 3000 y <3500 (≥3,0x10 ⁹ y <3,5x10 ⁹)	Entre ≥1500 y <2000 (≥1,5x10 ⁹ y <2,0x10 ⁹)	Continuar el tratamiento con Leponex, toma de análisis bisemanal hasta que el recuento se estabilice o aumente
<3000 (<3,0x10 ⁹)	<1500 (<1,5x10 ⁹)	Interrumpir inmediatamente el tratamiento con Leponex, análisis diario hasta que se resuelva la anomalía hemática, controlar una posible infección. No re-exponer al paciente.

Si se ha suspendido el tratamiento con Lodux® y se produce un descenso posterior del recuento leucocitario por debajo de 2000/mm³ (2,0x10⁹/l) o el recuento absoluto de neutrófilos desciende por debajo de 1000/mm³ (1,0x10⁹/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 Lodux® como resultado de alteraciones en el recuento leucocitario o en el recuento absoluto de neutrófilos (ver anterior) no deben ser re-expuestos a Lodux®.

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 Lodux® 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 Lodux® 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 (ver sección 4.2).

Otras precauciones

Este medicamento contiene lactosa monohidrato.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Eosinofilia

En el caso de que se produzca eosinofilia, se recomienda interrumpir el tratamiento con Lodux® si el recuento de eosinófilos aumenta por encima de 3000/mm³ (3,0x10⁹/l); la terapia sólo debe reiniciarse si el recuento de eosinófilos disminuye por debajo de 1000/mm³ (1,0x10⁹/l).

Trombocitopenia

En el caso de que se produzca trombocitopenia, se recomienda interrumpir el tratamiento con Lodux® si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 50000/mm³ (50x10⁹/l).

Trastornos cardiovasculares

Durante el tratamiento con Lodux® 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 (ver sección 4.5) 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 tanto, los pacientes que inician el tratamiento con Lodux® precisan una estrecha supervisión médica. Es necesario el control de la presión sanguínea en

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

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 Lodux® 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 Lodux®, 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 (p.ej. 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 Lodux® debe interrumpirse rápidamente y remitir al paciente inmediatamente al cardiólogo.

Los pacientes con miocarditis o cardiomiopatía inducidas por clozapina no deben ser reexpuestos a Lodux®.

Infarto de miocardio

Además, se ha descrito casos postcomercialización de infarto de miocardio con resultado fatal.

La causa fue difícil de determinar en la mayoría de dichos casos debido a la existencia de una enfermedad cardíaca previa u otras causas 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 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 Lodux® 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 Lodux® 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 Lodux® dado que se han comunicado casos de convulsiones relacionadas con la dosis. En tales casos, deberá reducirse la dosis (ver sección 4.2) y, si es necesario, deberá iniciarse un tratamiento anticonvulsivante.

Efectos anticolinérgicos

Lodux® 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, Lodux® se ha asociado con diversos grados de alteraciones de la peristalsis intestinal, desde estreñimiento a obstrucción intestinal, compactación fecal e íleo paralítico (ver sección 4.8). 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

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

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 Lodux® 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, debe interrumpirse el tratamiento con Lodux® de forma inmediata y tomar las medidas médicas apropiadas.

Alteraciones metabólicas

Se ha asociado a los medicamentos antipsicóticos, y también a Lodux®, 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.

Dislipemia

Se han observado alteraciones no deseadas de los niveles lipídicos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluido Lodux®. 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 Lodux®. 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 (p.ej. 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.

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Los pacientes con trastornos hepáticos previos pueden recibir Lodux® si bien precisan controles periódicos de su función hepática. Las pruebas de la función hepática deben realizarse en pacientes que presenten síntomas potenciales de disfunción hepática, tales como náuseas, vómitos y/o anorexia, durante el tratamiento con Lodux®. Si el incremento de niveles es clínicamente relevante (más de tres veces el UNL) o si aparecen síntomas de ictericia, el tratamiento con Lodux® debe interrumpirse. Puede reiniciarse (ver Reinicio del tratamiento en sección 4.2) sólo si los resultados de las pruebas de la función hepática son normales. En dicho caso, la función hepática debe monitorizarse estrechamente tras la reinstauración del tratamiento.

Pacientes de 60 años y mayores

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja (ver sección 4.2).

Durante el tratamiento con Lodux® puede producirse hipotensión ortostática y se han comunicado algunos casos de taquicardia en ocasiones continuada. Los pacientes de 60 años o mayores, particularmente aquéllos 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 Lodux®, 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.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Contraindicaciones de uso concomitante

No deben utilizarse concomitantemente con Lodux® sustancias con potencial importante para deprimir la función de la médula ósea (ver sección 4.3).

Los fármacos antipsicóticos depot de larga duración (con potencial mielosupresor) no deberán utilizarse concomitantemente con Lodux® ya que no pueden ser eliminados rápidamente del organismo en situaciones en las que pueda ser necesario, p.ej. neutropenia (ver sección 4.3).

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

Precauciones que incluyen ajuste de dosis

Lodux® 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 Lodux® 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, Lodux® 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 (ver más adelante) 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

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

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. Debido a que la cafeína aumenta la concentración plasmática de clozapina y disminuye en 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, inclusive en pacientes no epilépticos y casos aislados de delirio cuando se administró Lodux® 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 Ic, 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.

Una descripción de las interacciones farmacológicas con Lodux® que se consideran más importantes se indican en la Tabla 2. La lista no es exhaustiva.

Tabla 2: Referencia a las interacciones farmacológicas más relevantes

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA
LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

Fármaco	Interacciones	Comentarios
Supresores de la médula ósea (p.ej. carbamazepina, cloranfenicol, sulfonamidas (p.ej. cotrimoxazol), analgésicos pirazolónicos (p.ej. fenilbutazona), penicilamina, agentes citotóxicos y antipsicóticos inyectables depot de larga duración	Interactúan aumentando el riesgo y/o la gravedad de la supresión de la médula ósea	Leponex 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)
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 Leponex se añade a un tratamiento ya establecido con benzodiazepinas
Anticolinérgicos	Leponex 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	Leponex pueden potenciar el efecto hipotensor de estos agentes debido a que antagoniza sus efectos simpaticomiméticos	Se recomienda precaución si se utiliza Leponex de forma concomitante con fármacos antihipertensores. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de hipotensión, especialmente

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

		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 Leponex 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 (p.ej. warfarina, digoxina)	Leponex 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 Leponex 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.
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 (p.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 (p.ej. fluvoxamina, cafeína, ciprofloxacino)	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 debido a la reducción de los niveles de clozapina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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 postnatal (ver sección 5.3). Se recomienda precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo Lodux®) 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

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

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

Mujeres en edad fértil

Puede producirse el retorno a la menstruación normal como resultado del cambio de otro antipsicótico a Lodux®. Deben tomarse medidas anticonceptivas adecuadas en mujeres en edad fértil.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a la capacidad de Lodux® 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.

Lodux® 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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En gran parte, el perfil de reacciones adversas de Lodux® es predecible a partir de sus propiedades farmacológicas. Una excepción importante es su propensión a causar agranulocitosis (ver sección 4.4). Debido a este riesgo, su uso se restringe a esquizofrenia resistente a tratamiento y a psicosis durante la enfermedad de Parkinson en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar. Mientras que el control sanguíneo 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 hace que estas reacciones adversas puedan ser diagnosticadas precozmente, previniendo así su morbilidad y mortalidad.

Las reacciones adversas más graves descritas con clozapina son: agranulocitosis, crisis epilépticas, efectos cardiovasculares y fiebre (ver sección 4.4). Las reacciones adversas más frecuentes son: somnolencia/sedación, mareos, taquicardia, estreñimiento e hipersalivación.

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos mostraron que una proporción variable de los pacientes tratados con clozapina (del 7,1 al 15,6 %) interrumpieron el tratamiento debido a los efectos adversos, incluyendo sólo aquellos que puedan estar relacionados de forma razonable con clozapina. Los efectos adversos más frecuentes que dieron lugar a la interrupción fueron leucopenia, somnolencia, mareos (excluyendo vértigo) y trastornos psicóticos.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

El desarrollo de granulocitopenia y agranulocitosis es un riesgo inherente al tratamiento con Lodux®. Aunque resulta 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 tratamiento para prevenir el desarrollo de agranulocitosis que ponga en peligro la vida, es obligada la monitorización del recuento leucocitario (ver sección 4.4). La tabla 3 resume la incidencia estimada de agranulocitosis para cada periodo de tratamiento con Lodux®.

Tabla 3: Incidencia estimada de agranulocitosis¹

Periodo de tratamiento	Incidencia de agranulocitosis por 100.000 personas semana ² de observación
semana 0-18	32,0
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 fueron expuestos a Lodux® antes de experimentar agranulocitosis. Por ejemplo, 100.000 personas-semana pudo observarse en 1.000 pacientes que estuvieron en el registro durante 100 semanas

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

(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 del metabolismo y de la nutrición

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 severa, provocando algunas veces cetoacidosis/coma hiperosmolar, en pacientes tratados con Lodux® sin antecedentes previos de hiperglucemia.

Los niveles de glucosa se normalizan en la mayoría de los pacientes tras la interrupción del tratamiento con Lodux® y en algunos casos reapareció la hiperglucemia al reiniciar el tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo de diabetes mellitus no insulino dependientes, se han documentado también casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso

Los efectos adversos más frecuentes observados incluyen somnolencia/sedación y mareos. Lodux® puede producir cambios en el EEG, incluyendo la aparición de picos y ondas complejas. Disminuye el umbral convulsivo de forma dosis dependiente y puede provocar espasmos mioclónicos o convulsiones generalizadas. Es más probable que estos síntomas aparezcan con el incremento rápido de la dosis y en los 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 anticonvulsivantes. En casos raros, pacientes tratados con Lodux® pueden sufrir delirio.

Muy raramente se han descrito casos de discinesia tardía en pacientes tratados con Lodux® que habían sido tratados con otros fármacos antipsicóticos. Los pacientes en los que la discinesia tardía se desarrolló con otros antipsicóticos, mejoraron con Lodux®.

Trastornos cardiacos

Puede presentarse taquicardia e hipotensión ortostática con o sin síncope, especialmente en las primeras semanas de tratamiento. La prevalencia y la severidad de la hipotensión están influidas por la tasa y la magnitud de la titulación de la dosis. Se han comunicado casos de colapso circulatorio como resultado de la hipotensión profunda, en particular relacionado con una titulación agresiva, con posibles complicaciones graves de paro cardíaco o respiratorio.

Una minoría de los pacientes tratados con Lodux® experimentó cambios en el ECG similares a los observados con otros antipsicóticos, incluyendo depresión del segmento S-T y aplanamiento o inversión de las ondas T, que se normaliza tras la interrupción del tratamiento. La significación clínica de estos cambios no está clara. Sin embargo debe tenerse presente que estas anomalías 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 tratamiento con Lodux®. Los casos de cardiomiopatía aparecieron generalmente en fases más tardías de tratamiento.

En algunos casos de miocarditis (aproximadamente 14%) y de pericarditis/efusión pericárdica se comunicó también eosinofilia; sin embargo, se desconoce si la eosinofilia puede predecir de forma fiable la aparición de carditis.

Los signos y síntomas de miocarditis o cardiomiopatía incluyen taquicardia persistente en reposo, palpitaciones, arritmias, dolor torácico y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (tales como 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.

Muertes súbitas y no explicables ocurren entre pacientes psiquiátricos que reciben medicación convencional antipsicótica y también en pacientes psiquiátricos no tratados. Tales muertes se han comunicado muy raramente en pacientes en tratamiento con Lodux®.

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

Trastornos vasculares

Raramente se han descrito casos raros de tromboembolismo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raramente, se ha producido depresión o paro respiratorio con o sin colapso circulatorio (ver secciones 4.4 y 4.5).

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentemente se ha observado estreñimiento e hipersalivación y frecuentemente náuseas y vómitos. Muy raramente puede producirse íleo paralítico (ver sección 4.4.). En raras ocasiones, se ha asociado el tratamiento con Lodux® con disfagia. Puede producirse aspiración de alimentos ingeridos en pacientes que presenten disfagia o como consecuencia de una sobredosis aguda.

Trastornos hepatobiliares

Pueden producirse elevaciones de los enzimas hepáticos transitorias y asintomáticas y raramente hepatitis e ictericia colestásica. Se ha comunicado muy raramente necrosis hepática fulminante. Si se desarrolla ictericia, debe interrumpirse el tratamiento con Lodux® (ver sección 4.4.). En casos raros, se ha comunicado pancreatitis aguda.

Trastornos renales y urinarios

Se han comunicado casos aislados de nefritis intersticial aguda asociada al tratamiento con Lodux®.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Se han recibido casos muy raros de priapismo.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Se han comunicado casos de síndrome neuroléptico maligno (SNM) en pacientes en tratamiento con Lodux® sólo o en combinación con litio u otros fármacos activos sobre el SNC.

Se han descrito reacciones agudas por retirada (ver sección 4.4).

Tabla resumen de las reacciones adversas:

La Tabla 4 resume las reacciones adversas recogidas a través de la notificación espontánea y durante los ensayos clínicos.

Tabla 4: Estimación de frecuencia de reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de ensayos clínicos

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).

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA
LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Leucopenia/disminución del recuento leucocitario/neutropenia, eosinofilia, leucocitosis
Poco frecuentes	Agranulocitosis
Raros	Anemia
Muy raros	Trombocitopenia, trombocitemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento de peso
Raros	Alteración de la tolerancia a la glucosa y diabetes mellitus
Muy raros	Coma hiperosmolar, cetoacidosis, hiperglucemia grave, hipercolesterolemia, hipertriglicidemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Disartria
Poco frecuentes	Disfemia
Raros	Inquietud, agitación
Trastornos del sistema nervioso	
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
frecuencia no conocida	Síndrome colinérgico (tras la interrupción brusca)*, cambios en el EEG*
Trastornos oculares	
Frecuentes	Visión borrosa
Trastornos cardíacos	
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 que puede ser mortal*, dolor torácico/angina de pecho*
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión, hipotensión postural, síncope
Raros	Tromboembolismo
No conocida	Tromboembolismo venoso

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA **LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raros	Aspiración de alimentos ingeridos, neumonía e infecciones del tracto respiratorio inferior que pueden ser mortales
Muy raros	Depresión respiratoria/colapso respiratorio
frecuencia no conocida	Congestión nasal*
Trastornos gastrointestinales	
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	Diarrea*, malestar abdominal/acidez/dispepsia*
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aumento de los enzimas hepáticos
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*.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raros	Reacciones cutáneas
Trastornos musculoesqueléticos	
frecuencia no conocida	Debilidad muscular*, espasmos musculares*, dolor muscular*
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Retención urinaria, incontinencia urinaria
Muy raros	Nefritis intersticial
frecuencia no conocida	Fallo renal*, Enuresis nocturna*
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	
frecuencia no conocida	Síndrome de abstinencia neonatal de medicamentos (ver sección 4.6)
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	
Muy raros	Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Hipertermia benigna, trastornos de la sudoración/regulación de la temperatura, fatiga, fiebre
Muy raros	Muerte súbita inexplicable
Exploraciones complementarias	
Raros	Aumento de las CPK

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

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.

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

4.9 Sobredosis

En casos de sobredosis agudas intencionadas o accidentales con Lodux®, 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 2000 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 Lodux®, 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 Lodux®.

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 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos; Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas, código ATC: N05A H02

Lodux® ha demostrado ser un fármaco antipsicótico diferente de los antipsicóticos clásicos.

En estudios farmacológicos, Lodux® no induce catalepsia ni inhibe el comportamiento estereotipado inducido por anfetamina o apomorfina. 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, anticolinérgico, antihistamínico y de disminución del nivel de vigilia ("arousal"). También ha demostrado poseer propiedades antiserotoninérgicas.

Clínicamente, Lodux® produce una rápida y notable sedación y posee un potente efecto antipsicótico en pacientes esquizofrénicos resistentes a otros tratamientos. En estos casos, Lodux® ha mostrado ser efectivo mejorando tanto los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia principalmente en ensayos a corto plazo. En un ensayo clínico abierto 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 aprox. un 20% de reducción desde el nivel basal en la Brief Psychiatric Rating Scale Score. Además, se han descrito mejorías en algunos aspectos de la disfunción cognitiva.

Comparado con los antipsicóticos clásicos, Lodux® produce menos reacciones extrapiramidales mayores, tales como distonía aguda, efectos adversos de tipo parkinsoniano y acatisia. En contraste con los antipsicóticos clásicos, Lodux® 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 Lodux® es la granulocitopenia y agranulocitosis con una incidencia estimada del 3% y 0,7% respectivamente. Teniendo en cuenta este riesgo, el uso de Lodux® 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) y a los cuales se les pueda realizar exámenes hematológicos regulares (ver secciones 4.4 o y 4.8).

MONOGRAFÍA CLÍNICA FARMACOLÓGICA

LODUX COMPRIMIDOS 25 y 100 mg

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Lodux® 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. Lodux® se une a proteínas plasmáticas en un 95%.

Biotransformación/Metabolismo

Lodux® se metaboliza de forma prácticamente completa antes de su excreción. 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.

Linealidad/No linealidad

En el estado estacionario, aumentos de dosis de 37,5 hasta 75 y 150 mg administrados dos veces al día resultaron en aumentos lineales proporcionales a la dosis en el área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo (AUC) y en las concentraciones plasmáticas mínimas y máximas.

5.3 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 (para toxicidad reproductiva ver sección 4.6).

5.4 Vida útil

2 años

5.5 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a no más de 25°C