FICHA TÉCNICA
CLOZAPINA 100mg TABLETA

INFORMACIÓN GENERAL	
CLASIFICACIÓN SANITARIA	Medicamento
NOMBRE GENÉRICO	Clozapina 100 mg Tabletas
MARCA REGISTRADA	N.A
COMPOSICIÓN	Cada Tableta contiene Clozapina 100mg (Principio activo), Estearato de magnesio, Lactosa, Almidón de maíz
EXCIPIENTES DE DECLARACIÓN OBLIGATORIA	Lactosa, Almidón de maíz
FORMA FARMACÉUTICA	Tableta
CODIGO ATC	N05AH02
REGISTRO SANITARIO N°	INVIMA 2007M-0007242
RESOLUCIÓN N°	2007018017 del 22 de Agosto del 2007
EXPEDIENTE N°	19974655
RENOVACIÓN	No
VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO	05/09/2017
MEDICAMENTO ESENCIAL	Si (Para Colombia)
MEDICAMENTO DE CONTROL ESPECIAL	Si, Franja violeta
TIEMPO DE VIDA UTIL EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL	Dos años a partir de la fecha de fabricación
INDICACIONES DE USO	N.A
VIA DE ADMINISTRACIÓN	Oral
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO EN ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL	Almacenar a temperatura inferior a 30ºC
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO DEL PRODUCTO EN USO	N.A
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	Humax Pharmaceutical S.A.
COMERCIALIZADO POR	Humax Pharmaceutical S.A.
FABRICANTE (s)	Farmatech S.A., Medellín Antioquia Laproff S.A., Sabaneta Antioquia Universidad de Antioquia, Medellín Antioquia

FICHA TÉCNICA
CLOZAPINA 100mg TABLETA

INFORMACIÓN GENERAL	
CONDICIONES DE VENTA	Con fórmula Facultativa





FICHA TÉCNICA
CLOZAPINA 100mg TABLETA

PRESENTACIONES COMERCIALES						
		Código CUM	CAJA PLEGADIZA		CAJA CORRUGADA	
			Código de Barras Institucional EAN 13	Código de Barras Comercial EAN 13	Código de Barras Institucional EAN 14	Código de Barras Comercial EAN 14
1	Caja por 20 tabletas en blister pvc transparente - aluminio	19974655-1	7707288820650	7707288820681	87707288820656	87707288820687
2	Caja por 30 tabletas en blister pvc transparente - aluminio	19974655-2	No comercializado	No comercializado	No comercializado	No comercializado
3	Caja por 100 tabletas en blister pvc transparente - aluminio	19974655-3	7707288823569	7707288823583	87707288823565	87707288823589
4	Caja por 300 tabletas en blister pvc transparente - aluminio	19974655-4	No comercializado	No comercializado	No comercializado	No comercializado

Fuente: *Información tomada del registro sanitario, del listado códigos de barra productos humax consolidado vigente y de la página del invima* http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

INFORMACIÓN FARMACOLOGICA	
INDICACIONES TERAPÉUTICAS	Neuroléptico con acción antisicótica.
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN	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 Clozapina se restringirá a aquellos pacientes con recuento leucocitario ≥ 3500/mm^3 (3,5x10^9/l) y un recuento absoluto de neutrófilos ≥ 2000/mm^3 (2,0x10^9/l) dentro de los límites normales estandarizados. Deberá ajustarse la dosis en pacientes que reciban simultáneamente fármacos que presentan interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas con Clozapina, tales como Benzodiacepinas o Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina Pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento Inicio del tratamiento 12,5mg una o dos veces el primer día, seguido de 25mg una o dos veces el segundo día. Si se tolera bien, la dosis diaria puede entonces aumentarse lentamente en incrementos de 25mg a 50mg con el fin de alcanzar una dosis de hasta 300 a 450 mg/día en 2 a 3 dosis divididas por 2 semanas. Tratamiento de mantenimiento: Esquizofrenia resistente: El ajuste de

FICHA TÉCNICA
CLOZAPINA 100mg TABLETA

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN	dosis debe hacerse no más de 1 a 2 veces por semana, con incrementos que no excedan de 100mg; Dosis máxima: 900mg Finalización del tratamiento En caso de haber decidido finalizar el tratamiento con Clozapina, se recomienda una reducción gradual de la dosis durante un periodo de 1 a 2 semanas. Si es necesaria una interrupción brusca, se deberá vigilar estrechamente al paciente en relación a la aparición de reacciones por retirada. Reinicio del tratamiento En pacientes, en quienes el intervalo desde la última dosis de Clozapina exceda de 2 días, debe reiniciarse el tratamiento con 12,5mg administrados una o dos veces el primer día. Si esta dosis es bien tolerada, es posible ajustar la dosis al nivel terapéutico más rápidamente que lo recomendado para el tratamiento inicial. Sin embargo, en aquellos pacientes que hubieran experimentado previamente un paro respiratorio o cardíaco con la dosificación inicial pero que después fueron dosificados con éxito hasta una dosis terapéutica, el reajuste de dosis debe realizarse con muchísima precaución. Pacientes con insuficiencia hepática Se recomienda administrar con precaución Clozapina a pacientes con insuficiencia hepática y monitorizar de forma regular la función del hígado. Población pediátrica No se recomienda el uso de Clozapina en niños o adolescentes menores de 16 años de edad, ya que los datos disponibles de seguridad y eficacia en estos pacientes son insuficientes. No debe utilizarse en este grupo de edad hasta que se disponga de más datos. Pacientes de 60 años y mayores Se recomienda iniciar el tratamiento a una dosis particularmente baja (12,5mg administrados en una sola toma el primer día) y restringir los posteriores incrementos de dosis a 25mg/día.
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad previa a la Clozapina o a cualquier otro componente de las formulaciones. Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis inducida por fármacos. Alteraciones funcionales de la médula ósea. Adminístrese con precaución a pacientes epilépticos, en pacientes con insuficiencia hepática, renal o cardiaca grave y a pacientes hipotensos. Psicosis alcohólica y otras psicosis tóxicas, intoxicaciones medicamentosas y estados comatosos. Shock y/o depresión del SNC de cualquier etiología, embarazo o menores de 16 años, puede potenciar depresores del SNC, puede producir hipotensión ortotástica, puede producir agranulocitosis, por consiguiente deben hacerse controles hematológicos periódicos, susceptible de causar dependencia, úsese bajo estricta vigilancia médica. Su uso, puede producir riesgo de aparición de complicaciones graves y potencialmente mortales incluyendo la obstrucción intestinal, isquemia y perforación por el uso de Clozapina.
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	Agranulocitosis Clozapina 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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	los recuentos leucocitarios y de los recuentos absolutos de neutrófilos. Las siguientes medidas de precaución son, por tanto, obligatorias y deberán realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Debido a los riesgos asociados con Clozapina, su uso está limitado a pacientes en los que hayan tenido inicialmente un recuento de leucocitos normal (recuento leucocitario ≥ 3500/mm^3 (3,5x10^9/l), y recuento absoluto de neutrófilos ≥ 2000/mm^3 (2,0x10^9/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, 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. El médico que instaure el tratamiento deberá valorar el realizar un ECG antes del tratamiento. 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 Clozapina es obligada si el recuento leucocitario es menor de 3000/mm^3 (3,0x10^9/l) o el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 1500/mm^3 (1,5x10^9/l) en cualquier momento durante el tratamiento con Clozapina. Los pacientes a los que se les haya interrumpido el tratamiento con Clozapina como resultado de alteraciones en el recuento leucocitario o en el recuento absoluto de neutrófilos no deberán ser re-expuestos a Clozapina. En cada visita debe recordarse al paciente en tratamiento con Clozapina que contacte con su médico de inmediato si empieza a desarrollar cualquier tipo de infección. Debe prestarse especial atención a síntomas de tipo gripal 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 Clozapina. En los pacientes que presentan recuentos leucocitarios bajos debido a neutropenia étnica benigna el tratamiento con Clozapina debe iniciarse sólo si el hematólogo da su consentimiento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Control del recuento leucocitario y del recuento absoluto de neutrófilos
Antes de iniciar el tratamiento con Clozapina debe realizarse un recuento leucocitario y fórmula hemática diferencial, en los 10 días previos, para asegurar que solamente reciban Clozapina los pacientes con recuento leucocitario normal y recuento absoluto de neutrófilos normal (recuento leucocitario ≥3500/mm^3 (3,5x10^9/l) y recuento absoluto de neutrófilos ≥2000/mm^3 (2,0x10^9/l).

Después del inicio del tratamiento con Clozapina, debe realizarse y monitorizarse semanalmente el recuento leucocitario y el recuento absoluto de neutrófilos, durante las primeras 18 semanas y a continuación, al menos a intervalos de 4 semanas.

El control debe continuar durante todo el tratamiento y durante 4 semanas tras la interrupción completa de Clozapina o hasta que se haya producido la recuperación hematológica. En cada consulta debe recordarse al paciente que contacte inmediatamente con el médico que le trata si empieza a desarrollar cualquier tipo de infección, fiebre, dolor de garganta u otros síntomas similares a la gripe. Deberá realizarse inmediatamente un recuento leucocitario y una fórmula hemática diferencial si se producen signos o síntomas de infección.

Recuento leucocitario o recuento absoluto de neutrófilos bajo
Si durante el tratamiento con Clozapina, el recuento leucocitario disminuye entre 3500/mm^3 (3,5x10^9/l) y 3000/mm^3 (3,0x10^9/l) o el recuento absoluto de neutrófilos disminuye entre 2000/mm^3 (2,0x10^9/l) y 1500/mm^3 (1,5x10^9/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 3000-3500/mm^3 (3,0-3,5x10^9/l) y 1500-2000/mm^3 (1,5-2,0x10^9/l) respectivamente.

Es obligada la interrupción inmediata del tratamiento con Clozapina si el recuento leucocitario es inferior a 3000/mm^3 (3,0x10^9/l) o el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 1500/mm^3 (1,5x10^9/l) durante el tratamiento. Se deberán realizar entonces diariamente recuentos leucocitarios y fórmulas hemáticas diferenciales y los pacientes deberán ser estrechamente controlados en lo que se refiere a síntomas gripales u otros síntomas que pudieran ser indicativos de infección. Se recomienda la confirmación de estos valores realizando dos recuentos hemáticos dos días consecutivos. Sin embargo, se interrumpirá el tratamiento con Clozapina tras el primer recuento.

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

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 Clozapina
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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

		Clozapina , toma de análisis bisemanal hasta que el recuento se estabilice o aumente
<3000 (<3,0x10^9)	<1500 (<1,5x10^9)	Continuar el tratamiento con Clozapina , 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 Clozapina y se produce un descenso posterior del recuento leucocitario por debajo de 2000/mm^3 (2,0x10^9/l) o el recuento absoluto de neutrófilos desciende por debajo de 1000/mm^3 (1,0x10^9/l) el manejo de esta incidencia debe ser supervisado por un hematólogo experimentado.

Interrupción del tratamiento por razones hematológicas

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

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

Interrupción del tratamiento por otras razones

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

Otras precauciones

Eosinofilia

En el caso de que se produzca eosinofilia, se recomienda interrumpir el tratamiento con Clozapina si el recuento de eosinófilos aumenta por encima de 3000/mm^3 (3,0x10^9/l); la terapia sólo debe reiniciarse si el recuento de eosinófilos disminuye por debajo de 1000/mm3 (1,0x10^9/l).

Trombocitopenia

En el caso de que se produzca trombocitopenia, se recomienda interrumpir el tratamiento con Clozapina si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 50000/mm^3 (50x10^9/l).

Trastornos cardiovasculares

Durante el tratamiento con Clozapina puede presentarse hipotensión

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	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 benzodiacepina u otro agente antipsicótico y durante el ajuste inicial asociado a una escalada rápida de la dosis; en ocasiones muy raras puede ocurrir incluso tras la primera dosis. Por lo tanto, los pacientes que inician el tratamiento con Clozapina precisan una estrecha supervisión médica. Es necesario el control de la presión sanguínea en bipedestación y posición supina durante las primeras semanas de tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson. El análisis de las bases de datos de seguridad sugieren que el uso de Clozapina está asociado con un aumento del riesgo de miocarditis especialmente (pero no sólo) durante los dos primeros meses de tratamiento. Algunos casos de miocarditis han tenido desenlace mortal. También se han comunicado casos de pericarditis, efusión pericárdica, y cardiomiopatía en asociación con el uso de Clozapina, algunos de ellos con desenlace mortal. Debe sospecharse la presencia de miocarditis o cardiomiopatía en pacientes que desarrollen taquicardia persistente en reposo, especialmente en los dos primeros meses de tratamiento y/o palpitaciones, arritmias, dolor torácico y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (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 Clozapina debe interrumpirse rápidamente y remitir al paciente inmediatamente al cardiólogo. Los pacientes con miocarditis o cardiomiopatía inducidas por Clozapina no deben ser reexpuestos a Clozapina. 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 Clozapina puede estar asociado con tromboembolismo, deberá evitarse la inmovilización del paciente. Se han notificado casos

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	de tromboembolismo venoso (TEV) con el uso de medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos frecuentemente presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, antes y durante el tratamiento con Clozapina deben identificarse todos los riesgos potenciales de TEV y deben tomarse medidas preventivas. Crisis epilépticas Los pacientes con antecedentes de epilepsia deben ser estrechamente observados durante el tratamiento con Clozapina dado que se han comunicado casos de convulsiones relacionadas con la dosis. En tales casos, deberá reducirse la dosis y, si es necesario, deberá iniciarse un tratamiento anticonvulsivante. Efectos anticolinérgicos Clozapina posee actividad anticolinérgica, que puede producir diversos efectos indeseables en todo el cuerpo. Se recomienda una supervisión cuidadosa si el paciente presenta hipertrofia de próstata o glaucoma de ángulo estrecho. Debido probablemente a sus propiedades anticolinérgicas, Clozapina se ha asociado con diversos grados de alteraciones de la peristalsis intestinal, desde estreñimiento a obstrucción intestinal, compactación fecal e íleo paralítico. En raras ocasiones estos casos han tenido un desenlace mortal. Se requiere precaución especial en pacientes que reciban medicaciones concomitantes que puedan provocar estreñimiento (especialmente aquellos con propiedades anticolinérgicas como algunos antipsicóticos, antidepresivos y tratamientos antiparkinsonianos), tengan antecedentes de enfermedad de colon o antecedentes de cirugía abdominal baja ya que pueden exacerbar la situación. Es de vital importancia diagnosticar y tratar adecuadamente el estreñimiento. Fiebre Durante el tratamiento con Clozapina los pacientes pueden experimentar elevaciones de temperatura transitorias por encima de los 38ºC 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 Clozapina de forma inmediata y tomar las medidas médicas apropiadas. Alteraciones metabólicas Se ha asociado a los medicamentos antipsicóticos, y también a Clozapina, alteraciones metabólicas que pueden aumentar el riesgo cardiovascular y cerebrovascular. Tales cambios pueden incluir hiperglicemia, dislipemia e incremento del peso corporal. Si bien los antipsicóticos atípicos pueden producir alteraciones metabólicas, cada fármaco de la clase presenta un perfil propio característico. Hiperglicemia Durante el tratamiento con Clozapina se ha comunicado, en raras ocasiones, alteración de la tolerancia a la glucosa y/o desarrollo o exacerbación de una diabetes mellitus. No se ha determinado todavía el posible mecanismo para esta posible asociación. Muy raramente se han descrito casos de hiperglucemia severa con cetoacidosis o coma

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	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 Clozapina. Se recomienda la monitorización clínica de los niveles de lípidos, tanto basal como un seguimiento periódico, en pacientes tratados con Clozapina. Aumento de peso Se ha observado un aumento del peso corporal con antipsicóticos atípicos, incluido Clozapina. Se recomienda su vigilancia clínica. Efectos de retirada y rebote Tras el cese brusco del tratamiento con Clozapina, se han descrito reacciones agudas por la retirada del fármaco. Por ello, se recomienda una interrupción gradual del tratamiento. Si es necesaria una interrupción brusca (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. Poblaciones especiales Insuficiencia hepática: Los pacientes con trastornos hepáticos previos pueden recibir Clozapina 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 Clozapina. Si el incremento de niveles es clínicamente relevante (más de tres veces el UNL) o si aparecen síntomas de ictericia, el tratamiento con Clozapina debe interrumpirse. Puede reiniciarse 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.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	Durante el tratamiento con Clozapina puede producirse hipotensión ortostática y se han comunicado algunos casos de taquicardia en ocasiones continuada. Los pacientes de 60 años o mayores, particularmente 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 Clozapina, tales como retención urinaria y estreñimiento. Incremento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia Los datos de 2 amplios estudios observacionales han mostrado que los pacientes de edad avanzada con demencia que han sido tratados con antipsicóticos tienen un pequeño riesgo de muerte comparados con los no tratados. No hay suficientes datos para poder estimar la magnitud exacta del riesgo y no se conoce la causa del riesgo aumentado. Clozapina no está autorizado para el tratamiento de los trastornos de la conducta asociados a demencia. Embarazo (Categoria de riesgo FDA: B) 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. Se recomienda precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas. Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo Clozapina) durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de presentar reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad y duración tras el nacimiento. Se han notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos de la alimentación. Por consiguiente, los recién nacidos que han sido expuestos a antipsicóticos deben ser monitorizados cuidadosamente. Lactancia Los estudios en animales sugieren que Clozapina se excreta a través de la leche materna y tiene efecto en el lactante; por ello las madres que reciban Clozapina no deben amamantar a sus hijos. Mujeres en edad fértil Puede producirse el retorno a la menstruación normal como resultado del cambio de otro antipsicótico a Clozapina. Deben tomarse medidas anticonceptivas adecuadas en mujeres en edad fértil. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas Debido a la capacidad de Clozapina de producir sedación y disminuir el umbral convulsivo, deben evitarse cierto tipo de actividades como conducir o utilizar maquinaria especialmente durante las primeras semanas de tratamiento. Clozapina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
INTERACCIONES	Clozapina no debe utilizarse concomitantemente con otros fármacos de los que se conoce que poseen potencial para suprimir la función de la médula ósea (p.ej. carbamazepina, cloranfenicol, sulfonamidas (p.ej. cotrimoxazol), analgésicos pirazolónicos (p.ej. fenilbutazona), penicilamina, agentes citotóxicos y antipsicóticos de larga duración. Los fármacos antipsicóticos de larga duración (con potencial mielosupresor) no deberán utilizarse concomitantemente con Clozapina ya que no pueden ser eliminados rápidamente del organismo en situaciones en las que pueda ser necesario, p.ej. neutropenia. No debe tomarse alcohol concomitantemente con Clozapina debido a la posible potenciación del efecto sedante. Precauciones que incluyen ajuste de dosis Clozapina puede aumentar los efectos centrales de los depresores del SNC tales como narcóticos, antihistamínicos y benzodiacepinas. Se aconseja especial precaución cuando se inicie el tratamiento con Clozapina en pacientes que estén tomando una benzodiacepina o cualquier otro agente psicótropo. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de colapso circulatorio que en raras ocasiones puede ser profundo y puede conducir a paro cardíaco y/o respiratorio. Se desconoce si el colapso cardíaco o circulatorio pueda prevenirse mediante un ajuste de la dosis. Debido a la posibilidad de efectos aditivos, deberá tenerse precaución con la administración concomitante de sustancias con propiedades anticolinérgicas, hipotensoras o depresoras del sistema respiratorio. Debido a sus propiedades anti-alfa-adrenérgicas, Clozapina puede reducir el efecto hipertensor de norepinefrina u otros fármacos predominantemente alfa-adrenérgicos y revertir el efecto presor de la epinefrina. La administración concomitante de sustancias conocidas como inhibidoras de la actividad de algunos de los isoenzimas del citocromo P450 puede aumentar los niveles plasmáticos de Clozapina y puede ser necesario reducir la dosis de Clozapina para prevenir la aparición de efectos adversos. Esto es más importante para los inhibidores del CYP 1A2 como cafeína 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 CYP2D6 y consecuentemente es menos probable una interacción farmacocinética relevante con Clozapina. De forma similar, las interacciones farmacocinéticas con inhibidores del CYP3A4 como los antimicóticos azólicos, cimetidina, eritromicina e inhibidores de la proteasa son poco probables aunque se han comunicado algunos casos.

INTERACCIONES	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 de la 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. La administración concomitante de Clozapina con Ketoconazol puede las aumentar concentraciones plasmáticas de Clozapina e incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, puntas torcidas y arresto cardiaco) 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 Clozapina conjuntamente con ácido valproico. Estos efectos son probablemente debidos a una interacción farmacodinámica, cuyo mecanismo no ha sido determinado. Se recomienda precaución en pacientes que reciban tratamiento concomitante con otras sustancias inhibidoras 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 electrolitico.
REACCIONES ADVERSAS	Las reacciones adversas más graves descritas con Clozapina son: agranulocitosis, crisis epilépticas, efectos cardiovasculares y fiebre. Las reacciones adversas más frecuentes son: somnolencia/sedación, mareos, taquicardia, estreñimiento e hipersalivación. Trastornos de la sangre y del sistema linfático

REACCIONES ADVERSAS	El desarrollo de granulocitopenia y agranulocitosis es un riesgo inherente al tratamiento con Clozapina. 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. 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 Clozapina sin antecedentes previos de hiperglucemia. Los niveles de glucosa se normalizan en la mayoría de los pacientes tras la interrupción del tratamiento con Clozapina 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. Trastornos del sistema nervioso Los efectos adversos más frecuentes observados incluyen somnolencia/sedación y mareos. Clozapina 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 Clozapina 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 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 Clozapina 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 anormalidades se han observado en pacientes con miocarditis.

REACCIONES ADVERSAS	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 Clozapina. 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 Clozapina. 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. Trastornos gastrointestinales Muy frecuentemente se ha observado estreñimiento e hipersalivación y frecuentemente náuseas y vómitos. Muy raramente puede producirse íleo paralítico. En raras ocasiones, se ha asociado el tratamiento con Clozapina 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 Clozapina. 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 Clozapina. 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 Clozapina sólo o en combinación con litio u otros fármacos activos sobre el SNC.

FICHA TÉCNICA
CLOZAPINA 100mg TABLETA

REACCIONES ADVERSAS	Se han descrito reacciones agudas por retirada. 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.
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 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 2000mg. También ha habido informes de pacientes que se han recuperado de sobredosificaciones superiores a 10.000mg. Sin embargo, en algunos adultos, principalmente en aquellos no expuestos previamente a Clozapina, la ingestión de dosis de 400mg provocó estados comatosos con peligro de muerte y un caso de muerte. En niños, la ingesta de 50mg a 200mg provocó sedación profunda o coma sin llegar a ser letal. Signos y síntomas Somnolencia, letargo, arreflexia, coma, confusión, alucinaciones, agitación, delirio, síntomas extrapiramidales, hiperreflexia, convulsiones; hipersalivación, midriasis, visión borrosa, termolabilidad; hipotensión, colapso, taquicardia, arritmias cardíacas, neumonía por aspiración, disnea, depresión o insuficiencia respiratoria. Tratamiento No hay antídotos específicos para Clozapina. Durante las primeras 6 horas tras la ingestión del fármaco, deberá realizarse un lavado gástrico y/o la administración de carbón activado. La diálisis peritoneal y la hemodiálisis no son muy efectivas. Tratamiento sintomático bajo monitorización cardíaca continua, vigilancia 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.
PROPIEDADES FARMACODINAMICAS	El mecanismo por el cual la Clozapina ejerce su efecto antipsicótico no se ha definido. 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, anticolinérgico, antihistamínico y de disminución del nivel de vigilia (“arousal”). 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.Comparado con

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS	los antipsicóticos clásicos, Clozapina produce menos reacciones extrapiramidales mayores, tales como distonía aguda, efectos adversos de tipo parkinsoniano y acatisia. En contraste con los antipsicóticos clásicos, Clozapina no produce aumento de los niveles de prolactina o los aumenta mínimamente evitando así efectos adversos tales como ginecomastia, amenorrea, galactorrea o impotencia.
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	Absorción 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 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 2,5 horas (intervalo 0,4 a 4,2 horas) y el volumen de distribución es de 6L/kg. Clozapina se une a proteínas plasmáticas en un 97%. Biotransformación Clozapina se metaboliza de forma prácticamente completa antes de su excreción. Presenta metabolismo extenso vía CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4. 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 75mg 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 75mg 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.
SEGURIDAD	Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.
LEYENDA	Manténgase fuera del alcance de los niños Úsese bajo estricta vigilancia médica Medicamento susceptible a causar dependencia
MANIPULACIÓN	Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Tomar las tabletas con una cantidad suficiente de agua (aproximadamente, medio vaso). Clozapina puede tomarse con o sin alimentos. Informe a su médico si fuma y con cuánta frecuencia toma bebidas que

FICHA TÉCNICA
CLOZAPINA 100mg TABLETA

MANIPULACIÓN	contienen cafeína (café, té, refresco de cola). El cambio brusco de sus hábitos de fumar o de tomar bebidas que contienen cafeína también pueden cambiar los efectos de Clozapina.
DISPOSICIÓN FINAL	No arrojar por los desagües ni a la basura Depositar los medicamentos que se encuentren vencidos, deteriorados o parcialmente consumidos y los envases vacíos (blíster, plegadizas, frascos plásticos o de vidrio, tubos colapsibles) en los Puntos Azules ubicados en centros comerciales, hospitales y droguerías. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realiza incinerando en cámaras de combustión por empresas autorizadas por la entidad reguladora.
ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA	No aplica según Resolución 1400 del 24 de Agosto de 2001.

Fecha: *Información farmacológica tomada de* *http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59547/FT_59547.pdf* *y de la ficha farmacológica FF-AR-050*
http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/BDD90E/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A65FED/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=clozapine#

NATURALEZA Y CARACTERISTICAS DE ENVASE, EMPAQUE, MATERIALES AUXILIARES Y EMBALAJE PARA PRESENTACIÓN CAJA POR 20 TABLETAS	
ENVASE	
ALUMINIO ***Referencia:*** FE-CC-138 v4	
Color	Blanco mate por el frente, plateado brillante por el dorso, con recubrimiento protector de impresión
Color de impresión	Azul pantone 2955C
Dimensiones	Ancho: 100,0 ± 1,0mm- 134,0 ± 1,0mm
Código de barras EAN 8	77015938
PVC (policloruro de vinilo) Transparente ***Referencia:*** FE-CC-140 v3	
Color	Transparente
Calibre	288-332µm
Peso total	390-448g/m^2
Contenido Neto	10 Tabletas
Capacidad	10 Tabletas
Peso del producto envasado	4,072±0,001g / Blister
EMPAQUE	
CAJA PLEGADIZA, por 20 TABLETAS ***Referencia:*** FE-CC-107 v6	

FICHA TÉCNICA
CLOZAPINA 100mg TABLETA

NATURALEZA Y CARACTERISTICAS DE ENVASE, EMPAQUE, MATERIALES AUXILIARES Y EMBALAJE PARA PRESENTACIÓN CAJA POR 20 TABLETAS				
Color	Plegadiza Blanca con banda diferenciadora Pantone 3125C y franja violeta (Pantone 2415C)			
Tipo de material y calibre	Ultra calibre 36 o maulle calibre 38, reverso blanco			
Dimensiones	**Alto:** 38,0±1,0 mm	**Ancho:** 89,0±1,0 mm	**Profundidad:** 23,0±1,0 mm	
Peso	3,683±0,001g			
Peso del producto en caja	11,834±0,001g			
EMBALAJE				
CAJA CORRUGADA HUMAX *Referencia:* FE-CC-067 v4				
Tamaño	**Mini** ( )	**Mediana** (X)	**Intermedia** ( )	**Grande** ( )
Color	Blanco, textos en negro y azul			
Tipo de material	Cartón C620B			
Dimensiones Internas	**Alto:** 190,0±10,0mm	**Ancho:** 311,0±10,0mm	**Largo:** 405,0±10,0mm	
Dimensiones Externas	**Alto:** 200,0±10,0mm	**Ancho:** 315,0±10,0mm	**Largo:** 410,0±10,0mm	
Peso	0,40±0,05kg			
Contenido	260 cajas plegadizas			
Nº de arrumes permitidos	5			
Peso final del producto en su embalaje	3477±10g			
Información que figura en el Embalaje Exterior	Nombre del Medicamento, Fecha de fabricación, Fecha de Vencimiento, Código de Barras, Presentación, Fabricante, Código del producto, Número de Lote, Condiciones especiales de conservación, Nombre y dirección del titular de la autorización.			

NATURALEZA Y CARACTERISTICAS DE ENVASE, EMPAQUE, MATERIALES AUXILIARES Y EMBALAJE PARA PRESENTACIÓN CAJA POR 100 TABLETAS	
ENVASE	
ALUMINIO *Referencia:* FE-CC-138 v4	
Color	Blanco mate por el frente, plateado brillante por el dorso, con recubrimiento protector de impresión
Color de impresión	Azul pantone 2955C
Dimensiones	Ancho: 100,0 ± 1,0mm- 134,0 ± 1,0mm

FICHA TÉCNICA
CLOZAPINA 100mg TABLETA

NATURALEZA Y CARACTERISTICAS DE ENVASE, EMPAQUE, MATERIALES AUXILIARES Y EMBALAJE PARA PRESENTACIÓN CAJA POR 100 TABLETAS				
Código de barras EAN 8	77015938			
PVC (policloruro de vinilo) Transparente ***Referencia:*** FE-CC-140 v3				
Color	Transparente			
Calibre	288-332µm			
Peso total	390-448g/m^2			
Contenido Neto	10 Tabletas			
Capacidad	10 Tabletas			
Peso del producto envasado	4,098±0,001g / Blister			
EMPAQUE				
CAJA PLEGADIZA, por 100 TABLETAS ***Referencia:*** FE-CC-267 v3				
Color	Plegadiza Blanca con banda diferenciadora Pantone 3125C y franja violeta (Pantone 2415C)			
Tipo de material y calibre	Ultra calibre 36 o maulle calibre 38, reverso blanco			
Dimensiones	**Alto:** 65,0±1,0 mm	**Ancho:** 89,0±1,0 mm	**Profundidad:** 38,0±1,0 mm	
Peso	7,172±0,001g			
Peso del producto en caja	48,148±0,001g			
EMBALAJE				
CAJA CORRUGADA HUMAX ***Referencia:*** FE-CC-067 v4				
Tamaño	**Mini** ( )	**Mediana** (X)	**Intermedia** ( )	**Grande** ( )
Color	Blanco, textos en negro y azul			
Tipo de material	Cartón C620B			
Dimensiones Internas	**Alto:** 190,0±10,0mm	**Ancho:** 311,0±10,0mm	**Largo:** 405,0±10,0mm	
Dimensiones Externas	**Alto:** 200,0±10,0mm	**Ancho:** 315,0±10,0mm	**Largo:** 410,0±10,0mm	
Peso	0,40±0,05kg			
Contenido	96 cajas plegadizas			
Nº de arrumes permitidos	5			
Peso final del producto en su embalaje	5022±10g			

FICHA TÉCNICA
CLOZAPINA 100mg TABLETA

NATURALEZA Y CARACTERISTICAS DE ENVASE, EMPAQUE, MATERIALES AUXILIARES Y EMBALAJE PARA PRESENTACIÓN CAJA POR 100 TABLETAS	
Información que figura en el Embalaje Exterior	Nombre del Medicamento, Fecha de fabricación, Fecha de Vencimiento, Código de Barras, Presentación, Fabricante, Código del producto, Número de Lote, Condiciones especiales de conservación, Nombre y dirección del titular de la autorización.

CARACTERISTICAS DE CALIDAD		
ENSAYO	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Descripción	Tableta circular, plana, con doble ranura en una cara, color amarillo claro	Ficha de espeificaciones FE-DM-023
Peso promedio	Entre 285mg y 315mg	
Dimensiones	Diámetro: Entre 8,9mm ±0,3mm Altura: < 5,0mm	
Dureza	Entre 5,0kp y 17,0kp	
Identificación	A. TLC – El valor Rf de la mancha principal en el cromatograma de la preparación muestra es concordante con el valor de las manchas principales en el cromatograma de las preparaciones estándar de Clozapina, según se obtiene en la prueba de impurezas orgánicas B. HPLC – El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación muestra corresponde al tiempo de retención de Clozapina en el cromatograma de la preparación estándar, según se obtiene en la valoración	USP Vigente
Disolución	S_1: Ningún valor individual es menor que 90% (Q+5%) disuelto de la cantidad declarada de Clozapina en 45 minutos S_2: El promedio de 12 unidades (S1+S2) es igual o mayor que 85% (Q) y ningún valor individual es menor que 70% (Q-15%) disuelto de la cantidad declarada de Clozapina en 45 minutos	
Uniformidad de unidades de dosificación	El valor de aceptación (AV) es menor o igual a 15,0%	
Valoración	No menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de Clozapina	

FICHA TÉCNICA
CLOZAPINA 100mg TABLETA

CARACTERISTICAS DE CALIDAD		
ENSAYO	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Impurezas Orgánicas	Ninguna mancha secundaria del cromatograma de la preparación muestra es mayor o más intensa que la mancha principal obtenida a partir de la preparación estándar A (0,5%) y la suma de las intensidades de las manchas secundarias obtenidas a partir de la preparación muestra corresponde a no más de 2,0%	USP Vigente

Nota: *La referencia FE-DM-023 corresponde a la Ficha de espeificaciones del producto Clozapina 100mg Tableta*

CONTROL DE CAMBIOS

FECHA	VERSIÓN	DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	CAPITULO CAMBIO
20-04-10	1	*Se adiciona forma farmacéutica en el encabezado. *Se adiciona la identificación. *Se modifica la especificación de valoración y de uniformidad de contenido. *Se adiciona la pureza cromatográfica.	N.A
30-10-15	2	*Se cambia la estructura de la ficha. *Se modifica el título de Información adicional por información general y se amplia. *Se adicionan las imágenes del producto en su envase primario y en su empaque secundario. *Se adicionan las presentaciones comerciales. *Se modifica la información farmacológica con adición de: contraindicaciones, advertencias y precauciones, interacciones, reacciones adversas, sobredosis, propiedades farmacodinámicas, propiedades farmacocinéticas, seguridad, leyenda, manipulación, disposición final, estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia; se cambian los subtítulos de indicación por indicaciones terapéuticas y posología por posología y forma de administración, además se elimina la descripción farmacológica. *Se anexa la fuente bibliográfica de donde se consultó lo relacionado con las presentaciones comerciales y con la información farmacológica. *Se adiciona la naturaleza y características de envase, empaque y materiales auxiliares y embalaje para las presentaciones cajas por 20 y 100 tabletas en blíster. *Se modifica el título de caracterización fisicoquímica por características de calidad y actualización del contenido incluyendo la caracterización farmacológica.. *Se elimina el título de caracterización microbiológica *Se elimina el título de la información exportación *Se actualiza la versión.	N.A