

RESUMEN DE INFORMACIÓN FARMACOLOGICA

CLOZAPINA 100 mg

Tabletas Vía Oral

Indicaciones:

Neuroléptico con acción antipsicótica. psicosis durante el curso de la enfermedad de parkinson.

Posología:

12,5 mg (media tableta de 25mg) 1-2 veces al día el primer día, 25 a 50 mg durante el segundo día, seguidos de incrementos diarios hasta de 300 — 450 mg/día (en algunos pacientes 600 mg) en dosis divididas. Dosis diaria máxima 900 mg. Para dosis de mantenimiento puede ser suficientes dosis inferiores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la Clozapina o a cualquiera de los excipientes de Clozapina.

Pacientes a quienes no se les puedan hacer análisis de sangre periódicos.

Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis tóxica o idiosincrásica (a excepción de la granulocitopenia o agranulocitosis por quimioterapia).

Alteraciones funcionales de la médula ósea.

Epilepsia no controlada.

Psicosis alcohólica y otras psicosis tóxicas, intoxicaciones medicamentosas, estados comatosos.

Colapso circulatorio o depresión del sistema nervioso central por cualquier causa.

Trastornos renales o cardíacos graves (por ejemplo, miocarditis).

Hepatopatía activa con náuseas, anorexia o ictericia; hepatopatía progresiva, insuficiencia hepática.

Íleo paralítico.

Precauciones y Advertencias:

- El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.
- Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.
- Su venta debe ser bajo fórmula médica y que debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Lactosa:

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

• El estreñimiento no tratado puede llevar a problemas intestinales graves pero poco comunes, que incluyen el bloqueo completo de los intestinos que pueden conducir a la hospitalización o incluso a la muerte

• Evitar la prescripción conjunta de Clozapina con otros medicamentos anticolinérgicos que pueden causar hipomotilidad gastrointestinal

Precauciones especiales

Agranulocitosis

Dado que Clozapina se asocia a agranulocitosis, es absolutamente imprescindible tomar las medidas preventivas siguientes:

- Los fármacos con una considerable capacidad mielodepresora no deben utilizarse junto con Clozapina. Además, deberá evitarse el uso concomitante de antipsicóticos de absorción lenta y acción prolongada, pues en caso de necesidad (por ejemplo, en la granulocitopenia) es imposible eliminar con rapidez del organismo estos medicamentos, que son potencialmente mielodepresores.
- Los pacientes con antecedentes de trastornos primarios de la médula ósea recibirán Clozapina únicamente si los beneficios superan los riesgos, Antes de iniciar el tratamiento con Clozapina deberán ser Objeto de un estudio exhaustivo por parte de un hematólogo.
- Los pacientes con cifras bajas de leucocitos debido a neutrocitopenia étnica benigna merecen especial consideración y solo pueden empezar a recibir Clozapina cuando el hematólogo lo autorice.

Clozapina debe dispensarse bajo supervisión médica estricta, de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Vigilancia del número de leucocitos y del número absoluto de neutrófilos

En los 10 días anteriores al inicio del tratamiento con Clozapina deberán determinarse la cifra de leucocitos y la fórmula leucocítica para asegurarse de que únicamente reciban el medicamento los pacientes con un número de leucocitos normal ($\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$)) y un número absoluto de neutrófilos también normal ($\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)).

Una vez iniciado el tratamiento con Clozapina, se repetirán el recuento de leucocitos y el recuento absoluto de neutrófilos una vez por semana durante 18 semanas y, posteriormente, como mínimo una vez cada 4 semanas durante todo el tratamiento, así como durante las 4 semanas posteriores a la retirada completa de Clozapina.

Los médicos prescriptores deben cumplir estrictamente las medidas de seguridad establecidas. En cada consulta se recordará al paciente que se ponga inmediatamente en contacto con el médico responsable en caso de que presente cualquier infección. Se prestará especial atención a los síntomas pseudogripales, tales como fiebre o dolor de garganta, y a cualquier otro signo de infección, que pueden señalar la existencia de neutrocitopenia. Ante cualquier síntoma o signo de infección se deberá determinar de inmediato la fórmula leucocítica.

Cifras reducidas de leucocitos y neutrófilos

Si durante las primeras 18 semanas de tratamiento con Clozapina el número de leucocitos disminuye a valores situados entre $3500/\text{mm}^3$ y $3000/\text{mm}^3$, o el número absoluto de neutrófilos a valores situados entre $2000/\text{mm}^3$ y $1500/\text{mm}^3$, se efectuarán análisis de sangre al menos dos veces por semana.

Si después de 18 semanas de tratamiento con Clozapina el número de leucocitos disminuye a valores situados entre $3000/\text{mm}^3$ y $2500/\text{mm}^3$, o el número absoluto de neutrófilos a valores situados entre $1500/\text{mm}^3$ y $1000/\text{mm}^3$, se efectuarán análisis de sangre al menos dos veces por semana.

Además, si durante el tratamiento con Clozapina el número de leucocitos disminuye considerablemente con respecto al valor inicial, se repetirán el recuento de leucocitos y la fórmula leucocítica. Se considerará que ha habido una disminución considerable cuando el número de leucocitos se haya reducido en $3000/\text{mm}^3$ o más, ya sea de una sola vez o bien de forma gradual en un plazo de 3 semanas.

La interrupción inmediata de Clozapina es obligatoria si durante las primeras 18 semanas de tratamiento el número de leucocitos es inferior a $3000/\text{mm}^3$ o si el número absoluto de neutrófilos es inferior a $1500/\text{mm}^3$, o si después de esas primeras 18 semanas el número de leucocitos es inferior a $2500/\text{mm}^3$ o el número absoluto de neutrófilos es inferior a $1000/\text{mm}^3$. En tal caso, el recuento de leucocitos y la fórmula leucocítica se determinarán a diario y se observará atentamente al paciente por si presentara síntomas pseudogripales u

otros síntomas indicativos de infección. Tras la interrupción de Clozapina, es necesario hacer análisis de sangre hasta que las alteraciones hemáticas se hayan normalizado.

Si después de haber retirado Clozapina el número de leucocitos siguiera descendiendo hasta cifras inferiores a $2000/\text{mm}^3$ o el número absoluto de neutrófilos hasta cifras inferiores a $1000/\text{mm}^3$, se debe consultar a un hematólogo con experiencia. Si es posible, debe enviarse al paciente a un servicio de hematología especializado por si necesitara aislamiento protector y tratamiento con factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) o factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF). Se recomienda interrumpir el tratamiento con factores estimuladores de colonias cuando el número de neutrófilos sea nuevamente superior a $1000/\text{mm}^3$.

Los pacientes cuyo tratamiento con Clozapina se haya suspendido debido a alteraciones de los leucocitos no deben volver a recibir este medicamento.

Se recomienda confirmar los valores hematológicos mediante la realización de dos hemogramas en dos días consecutivos; sin embargo, la administración de Clozapina se interrumpirá después del primer hemograma.

En caso de interrupción del tratamiento por causas no hemáticas En pacientes tratados con Clozapina durante más de 18 semanas y cuyo tratamiento se haya interrumpido más de 3 días, pero menos de 4 semanas, se vigilará semanalmente el número de leucocitos y el número absoluto de neutrófilos durante otras 6 semanas. Si no se encuentra ninguna anomalía se puede reanudar la vigilancia a intervalos de no más de 4 semanas. Si el tratamiento con Clozapina se ha interrumpido durante 4 semanas o más, se requiere una vigilancia semanal durante las 18 semanas siguientes de tratamiento.

Otras precauciones

Eosinofilia

En caso de eosinofilia se recomienda interrumpir la administración de Clozapina cuando el número de eosinófilos sea superior a $3000/\text{mm}^3$. El tratamiento se reanudará solo cuando el número de eosinófilos sea inferior a $1000/\text{mm}^3$.

Trombocitopenia

En caso de trombocitopenia, se recomienda interrumpir la administración de Clozapina cuando el número de plaquetas sea inferior a $50000/\text{mm}^3$.

Trastornos cardiovasculares

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

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

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

Infarto de miocardio

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

Prolongación del intervalo QT

Al igual que sucede con otros antipsicóticos, se aconseja prudencia en pacientes diagnosticados de enfermedad cardiovascular o con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT.

Como en el caso de otros antipsicóticos, se requiere cautela cuando se prescriba Clozapina junto con medicamentos conocidos por su capacidad de prolongar el intervalo QTc.

Acontecimientos adversos cerebrovasculares

Con algunos antipsicóticos atípicos se ha observado un aumento del riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares en la población afectada de demencia. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No se puede excluir la posibilidad de que ese riesgo también esté aumentado con otros antipsicóticos o en otras poblaciones de pacientes. Clozapina debe utilizarse con cautela en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

Riesgo de tromboembolia

Dado que Clozapina puede causar sedación y aumento de peso, con el consiguiente riesgo de tromboembolia, debe evitarse la inmovilización de los pacientes.

Alteraciones metabólicas

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

Hiperglucemia

Durante el tratamiento con Clozapina, se ha observado hiperglucemia grave en ocasiones raras, a veces con cetoacidosis o coma hiperosmolar, en pacientes sin antecedentes de hiperglucemia. Si bien aún no se ha establecido con certeza la relación causal con Clozapina, las concentraciones de glucosa se han normalizado en la mayoría de los pacientes tras la interrupción del fármaco y, en unos pocos casos, la reexposición a Clozapina ha producido la recidiva de la hiperglucemia. No se han estudiado los efectos de Clozapina sobre el metabolismo de la glucosa en pacientes con diabetes sacarina. En pacientes sin antecedentes de hiperglucemia se ha descrito intolerancia a la glucosa, hiperglucemia grave, cetoacidosis y coma hiperosmolar. En pacientes diagnosticados de diabetes sacarina que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos hay que vigilar periódicamente un posible empeoramiento del control de la glucosa. En pacientes con factores de riesgo de diabetes sacarina (por ejemplo, obesidad o antecedentes familiares de diabetes) hay que determinar la glucemia en ayunas al iniciar el tratamiento con antipsicóticos atípicos, y periódicamente durante el tratamiento. Se deberá tener en cuenta la posibilidad de una reagudización en los pacientes que reciban Clozapina y presenten síntomas de hiperglucemia, tales como polidipsia, poliuria, polifagia o debilidad. En los pacientes que presenten síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse determinaciones de la glucemia en ayunas. En algunos casos la hiperglucemia se ha resuelto al retirar el antipsicótico atípico, pero en otros ha sido necesario continuar con el tratamiento antidiabético a pesar de la retirada del medicamento sospechoso. En pacientes con una intensa hiperglucemia surgida durante el tratamiento se debe considerar la posibilidad de interrumpir la administración de Clozapina.

Hay riesgo de que se altere el equilibrio metabólico con el resultado de una ligera afectación de la homeostasis de la glucosa, así como la posibilidad de poner de manifiesto una afección prediabética o de agravar una diabetes preexistente.

Dislipidemia

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

Aumento de peso

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

Convulsiones

Clozapina puede reducir el umbral convulsivo. En pacientes con antecedentes de convulsiones la dosis inicial debe consistir en una sola toma de 12,5 mg el primer día, aumentándola lentamente y con pequeños incrementos.

Efectos anticolinérgicos

La clozapina tiene actividad anticolinérgica, que puede producir efectos indeseables en todo el organismo. Los pacientes con hipertrofia prostática o glaucoma de ángulo estrecho se vigilarán cuidadosamente. Probablemente a causa de sus propiedades anticolinérgicas, Clozapina se ha asociado a grados variables de trastornos del peristaltismo intestinal, desde estreñimiento hasta oclusión intestinal, impactación fecal e íleo paralítico. En contadas ocasiones estos casos han sido mortales.

Fiebre

Durante el tratamiento con Clozapina los pacientes pueden presentar elevaciones transitorias de la temperatura por encima de 38°C, cuya incidencia máxima se registra durante las primeras 3 semanas de tratamiento. Por lo general esta fiebre es benigna. En ocasiones puede asociarse con un aumento o una disminución del número de leucocitos. Los pacientes con fiebre deben ser examinados cuidadosamente para descartar la posibilidad de una infección subyacente o la aparición de una agranulocitosis. Si la fiebre es elevada, hay que tener en cuenta la posibilidad de que se trate de un síndrome maligno por neurolepticos. Si se confirma el diagnóstico de este síndrome, la administración de Clozapina debe suspenderse inmediatamente y se adoptarán las medidas médicas apropiadas.

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

Los pacientes con trastornos hepáticos estables pueden recibir Clozapina, pero deben someterse periódicamente a pruebas funcionales hepáticas. Esas pruebas deben practicarse inmediatamente en pacientes que presenten síntomas de una posible disfunción hepática, como náuseas, vómitos o anorexia, durante el tratamiento con Clozapina. Si la elevación de los valores reviste importancia clínica o si aparece ictericia, el tratamiento con Clozapina deberá interrumpirse, y solo podrá reanudarse cuando los resultados de las pruebas funcionales hepáticas sean normales. En tales casos se supervisará estrechamente la función hepática después de reanudar la administración de Clozapina.

Disfunción renal

En pacientes con disfunción renal leve a moderada se recomienda una dosis inicial de 12,5 mg/día (medio comprimido de 25 mg).

Pacientes mayores de 60 años

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis particularmente baja (12,5 mg en una toma el primer día) y limitar los aumentos posológicos posteriores a 25 mg/día.

Los estudios clínicos con Clozapina no incluyeron un número de individuos de más de 60 años suficiente para determinar si esta franja etaria responde de manera diferente de los adultos más jóvenes.

Durante el tratamiento con Clozapina puede presentarse hipotensión ortostática y, en raras ocasiones, se ha notificado taquicardia, a veces sostenida, en pacientes que tomaban Clozapina. Los mayores de 60 años, en especial aquellos con alteraciones de la función cardiovascular, pueden ser más sensibles a tales efectos.

Los mayores de 60 años también pueden ser especialmente sensibles a los efectos anticolinérgicos de la clozapina, tales como la retención urinaria y el estreñimiento.

Pacientes mayores de 60 años con psicosis relacionada con la demencia

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

Efectos de rebote y de abstinencia

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

Riesgo de aparición de complicaciones graves y potencialmente mortales incluyendo la obstrucción intestinal, isquemia, y perforación por el uso de clozapina.

Interacciones:

Interacciones relacionadas con la farmacodinamia:

Interacciones farmacodinámicas previsible que hacen que no se recomiende el uso simultáneo:

Los medicamentos con gran capacidad mielodepresora no deben administrarse junto con Clozapina.

Al igual que sucede con otros antipsicóticos, habrá que tener cautela cuando se prescriba Clozapina junto con fármacos conocidos por su capacidad de incrementar el intervalo QTc o de provocar desequilibrios electrolíticos.

Interacciones farmacodinámicas observadas que hay que tener en cuenta:

Se recomienda especial precaución al iniciar un tratamiento con Clozapina en pacientes que estén recibiendo (o hayan recibido recientemente) una benzodiazepina o algún otro psicofármaco, ya que podrían correr un mayor riesgo de colapso circulatorio que, en algunos casos, puede ser profundo y acompañarse de paro cardíaco o respiratorio.

El uso simultáneo de litio o de otros fármacos activos sobre el sistema nervioso central puede incrementar el riesgo de aparición de un síndrome maligno por neurolépticos.

Se han registrado casos esporádicos, pero graves, de convulsiones, incluida la aparición de convulsiones en pacientes no epilépticos, así como algunos casos de delirio cuando Clozapina se ha administrado junto con ácido valproico. Estos efectos posiblemente se deban a una interacción farmacodinámica cuyo mecanismo no se ha dilucidado.

Interacciones farmacodinámicas previsible que hay que tener en cuenta:

La Clozapina puede potenciar los efectos centrales del alcohol, de los inhibidores de la monoaminoxidasa y de los depresores del sistema nervioso central, como los narcóticos, los antihistamínicos o las benzodiazepinas,

Debido a la posibilidad de efectos aditivos, se requiere precaución cuando se administren conjuntamente medicamentos con efectos anticolinérgicos, hipotensores o depresores de la respiración.

Debido a sus propiedades antialfaadrenérgicas, la clozapina podría reducir el efecto hipertensor de la norepinefrina y demás agentes predominantemente alfaadrenérgicos e invertir el efecto vasopresor de la epinefrina.

Interacciones relacionadas con la farmacocinética:

La clozapina es un sustrato de muchas isoenzimas del citocromo P450, en especial de las isoenzimas 1A2 y 3A4. Por ello, el riesgo de interacciones metabólicas debido a un efecto sobre alguna isoforma en particular es pequeño. No obstante, se requiere cautela en pacientes que reciban tratamientos simultáneos con otras sustancias que sean inhibidoras o inductoras de estas enzimas.

Hasta el día de hoy no se ha observado ninguna interacción clínicamente importante con los antidepresivos tricíclicos, las fenotiazinas y los antiarrítmicos del tipo 1C, que se fijan a la isoenzima 2D6 del citocromo P450.

Interacciones farmacocinéticas observadas que hay que tener en cuenta:

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

* Los fármacos que inducen la actividad de la isoenzima 3A4 y tienen interacciones documentadas con la clozapina son, por ejemplo, la carbamazepina, la fenitoína y la rifampicina.

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

* Los fármacos que inhiben la actividad de las principales isoenzimas implicadas en el metabolismo de la clozapina y tienen interacciones documentadas son, por ejemplo, la cimetidina, eritromicina (3A4), fluvoxamina (1A2), perazina (1A2), ciprofloxacino (1A2) y anticonceptivos orales (1A2, 3A4, 2C19).

* La concentración plasmática de clozapina aumenta con la ingestión de cafeína (1A2) y disminuye en aproximadamente un 50% tras un intervalo de cinco días sin consumo de cafeína.

* También se han registrado concentraciones plasmáticas elevadas de clozapina en pacientes tratados de forma simultánea con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tales como la paroxetina (1A2), sertralina, fluoxetina o citalopram.

Interacciones farmacocinéticas previsibles que hay que tener en cuenta:

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

* Entre los inductores conocidos de la isoenzima 1A2 figuran, por ejemplo, el omeprazol y el tabaco. En caso de interrupción súbita del hábito de fumar, la concentración plasmática de Clozapina puede aumentar, incrementando los efectos adversos.

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

Los inhibidores potentes de la CYP3A, tales como los antimicóticos azólicos y los inhibidores de la proteasa, pueden aumentar asimismo las concentraciones plasmáticas de Clozapina, pero hasta la fecha no se han comunicado interacciones.

Reacciones Adversas:

Tabla 3: Frecuencia de las reacciones adversas surgidas durante el tratamiento, estimada a partir de las notificaciones espontáneas y de los informes de ensayos clínicos

Trastornos de la sangre del sistema linfático	
Frecuentes	Leucopenia o disminución del número de leucocitos o neutropenia, eosinofilia, leucocitosis
Infrecuentes	Agranulocitosis
Raros	Anemia

Muy raros	Trombocitopenia, trombocitosis
Trastornos metabólicos de la nutrición	
Frecuentes	Aumento de peso
Raros	Agravamiento de la diabetes, intolerancia a la glucosa, aparición de diabetes
Muy raros	Coma hiperosmolar, cetoacidosis, hiperglucemia grave, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Disartria
Infrecuentes	Disfemia
Raros	Agitación. Inquietud
Trastornos del sistema nervioso	
Muy Frecuentes	Somnolencia o sedación, mareo
Frecuentes	Crisis epilépticas o convulsiones o sacudidas mioclónicas, síntomas extrapiramidales, acatisia, temblor, rigidez, cefalea.
Infrecuentes	Síndrome maligno por neurolépticos
Raros	Confusión, delirio
Muy raros	Discinesia tardía, síntomas obsesivos compulsivos
Trastornos oculares	
Frecuentes	Visión borrosa
Trastornos cardíacos	
Muy frecuentes	Taquicardia
Frecuentes	Alteraciones electrocardiográficas
Raros	Colapso circulatorio, arritmias, miocarditis, pericarditis
Muy raros	Miocardiopatía
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Síncope, hipotensión postural, hipertensión
Raros	Tromboembolia
Trastornos respiratorios	
Raros	Aspiración de alimentos ingeridos, neumonía e infecciones de las vías respiratorias bajas, que pueden ser mortales
Muy raros	Depresión respiratoria o paro respiratorio
Trastornos gastrointestinales	
Muy Frecuentes	Estreñimiento, sialorrea
Frecuentes	Náuseas, vómitos, xerostomía
Raros	Disfagia
Muy raros	Obstrucción intestinal o íleo o impactación fecal, aumento de tamaño de la glándula parótida
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas
Raros	Pancreatitis, hepatitis, ictericia colestática
Muy raros	Necrosis hepática fulminante

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raros	Reacciones cutáneas
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Retención urinaria, incontinencia urinaria
Muy raros	Nefritis intersticial

Se han observado muy raramente casos de taquicardia ventricular, paro cardíaco y prolongación del intervalo QT, que pueden asociarse con taquicardias helicoidales (torsade de pointes), si bien no se ha establecido una relación causal concluyente con el uso de este fármaco.

Tabla 4. Reacciones adversas al medicamento registradas en notificaciones espontáneas y en la literatura médica (frecuencia desconocida).

Infecciones e infestaciones
Septicemia
Trastornos del sistema inmunitario
Angioedema, vasculitis leucocitoclástica
Trastornos del sistema endocrino
Seudofeocromocitoma
Trastornos del sistema nervioso
Síndrome colinérgico, alteraciones electroencefalográficas, pleurotónos
Trastornos cardíacos
Infarto de miocardio, mortal en algunos casos, dolor torácico o angina de pecho, palpitaciones, fibrilación auricular, insuficiencia mitral asociada a miocardiopatía por Clozapina.
Trastornos vasculares
Hipotensión
Trastornos respiratorios
Congestión nasal
Trastornos gastrointestinales
Diarrea, molestias abdominales o pirosis o dispepsia, colitis
Trastornos hepatobiliares
Esteatosis hepática, necrosis hepática, hepatotoxicidad, fibrosis hepática, cirrosis hepática, trastornos hepáticos, incluidos los eventos hepáticos de consecuencias potencialmente mortales tales como lesión hepática (hepatocelular, colestásica o mixta), insuficiencia hepática potencialmente mortal y trasplante hepático.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Trastorno de la pigmentación
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo
Debilidad muscular, espasmos musculares, mialgias, lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios
Insuficiencia renal, enuresis nocturna
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas
Eyaculación retrógrada

Fuentes Bibliográficas:

1. Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, Acta No. 35 de 2004 numeral 2.5.3
2. Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos, Acta No. 24 de 2012 numeral 3.4.3.
3. Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, Acta No. 07 de 2015 numeral 3.4.10.
4. Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos V Productos Biológicos, Acta No. 21 de 2016 numeral 3.4.5.
5. Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, Acta No. 30 de 2016 numeral 3.6.2.
6. Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, Acta No. 6 de 2015 numeral 3.4.3.
7. INVIMA_Revisión de Oficio Resolución No. 2021054865 de 9 de diciembre de 2021