

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**Clozapina può causare agranulocitosi. Pertanto è indicato esclusivamente per i pazienti:**

- **affetti da schizofrenia che non rispondono o non tollerano il trattamento con farmaci antipsicotici, o che presentano disturbi psicotici in corso di Malattia di Parkinson, dopo il fallimento di altre strategie terapeutiche (vedere paragrafo 4.1)**
- **con quadro leucocitario inizialmente normale (conta leucocitaria  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$ ), e la conta assoluta dei neutrofili  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$ )),**
- **nei quali la conta dei leucociti e la conta assoluta dei neutrofili può essere eseguita regolarmente come indicato di seguito: settimanalmente durante le prime 18 settimane di trattamento e in seguito almeno ogni 4 settimane durante tutto il trattamento. Il monitoraggio deve continuare durante tutto il trattamento e per 4 settimane dopo l'interruzione definitiva del trattamento con clozapina (vedere paragrafo 4.4).**

**I medici che prescrivono il farmaco devono rispettare completamente le misure di sicurezza previste. A ogni visita, si deve ricordare al paziente trattato con clozapina di mettersi immediatamente in contatto con il proprio medico curante in caso di insorgenza di infezioni di qualsiasi tipo. Si deve prestare particolare attenzione a sintomi simil-influenzali, come febbre o mal di gola, nonché ad altri sintomi di infezione, in quanto possono indicare neutropenia (vedere paragrafo 4.4).**

**Clozapina deve essere somministrato sotto stretto controllo medico in base alle raccomandazioni ufficiali (vedere paragrafo 4.4).**

### **Miocardite**

**La clozapina è associata a un aumentato rischio di insorgenza di miocardite che, in rari casi, è risultata fatale. L'aumento del rischio che si verifichi miocardite è più frequente nei primi 2 mesi di trattamento. Sono stati inoltre segnalati rari casi fatali di cardiomiopatia (vedere paragrafo 4.4).**

**Il sospetto di miocardite o cardiomiopatia deve essere preso in considerazione nei pazienti che presentano tachicardia persistente a riposo, in particolare nei primi 2 mesi di trattamento, e/o palpitazioni, aritmie, dolori al torace, e altri segni e sintomi di insufficienza cardiaca (es. sensazione inspiegabile di affaticamento, dispnea, tachipnea), o sintomi simili a quelli di infarto miocardico (vedere paragrafo 4.4).**

**In caso di sospetta miocardite o cardiomiopatia, il trattamento con clozapina dovrà essere immediatamente interrotto e il paziente indirizzato subito ad un cardiologo (vedere paragrafo 4.4).**

**I pazienti che presentano miocardite o cardiomiopatia indotta da clozapina non dovranno essere riesposti al trattamento con clozapina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

**Clozapina Chiesi 25 mg compresse**

**Clozapina Chiesi 50 mg compresse**

**Clozapina Chiesi 100 mg compresse**

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 25 mg di clozapina.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 48 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa contiene 50 mg di clozapina.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 96 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa contiene 100 mg di clozapina.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 192 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse.

Clozapina 25 mg: Compresa gialla, rotonda, con una linea di frattura su entrambi i lati e con impresso "CPN 25" su un lato.

Clozapina 50 mg: Compresa gialla, rotonda, con una linea di frattura su entrambi i lati e con impresso "CPN 50" su un lato.

Clozapina 100 mg: Compresa gialla, rotonda, con una linea di frattura su entrambi i lati e con impresso "CPN 100" su un lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni Terapeutiche**

##### Schizofrenia resistente al trattamento

Il trattamento con clozapina è indicato per i pazienti schizofrenici resistenti al trattamento e per i pazienti schizofrenici che presentano reazioni avverse di tipo neurologico gravi e non trattabili agli altri farmaci antipsicotici, compresi gli antipsicotici atipici.

La resistenza al trattamento viene definita come mancanza di miglioramento clinico soddisfacente nonostante l'uso di dosi appropriate di almeno due differenti farmaci antipsicotici, incluso un antipsicotico atipico, prescritti per un periodo di tempo adeguato.

##### Psicosi in corso di malattia di Parkinson

Il trattamento con clozapina è indicato inoltre nei disturbi psicotici in corso di Malattia di Parkinson, dopo il fallimento di una gestione terapeutica classica.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### **Posologia**

Il dosaggio deve essere determinato individualmente. Per ogni paziente deve essere usata la dose minima efficace. Sono disponibili altre concentrazioni di questo medicinale per dosi non realizzabili/fattibili con questa concentrazione.

Una cauta titolazione e un frazionamento della dose sono necessari per minimizzare i rischi di ipotensione, crisi convulsiva e sedazione.

L'inizio del trattamento con clozapina deve essere limitato ai pazienti con conta leucocitaria  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) e conta assoluta di neutrofili  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) entro il range di normalità.

Il dosaggio deve essere modificato nei pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che interagiscono da un punto di vista farmacodinamico e farmacocinetico con clozapina, come le benzodiazepine o gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

##### **Passaggio da una precedente terapia psicotica a clozapina**

Si raccomanda generalmente di non usare clozapina in combinazione con altri antipsicotici.

Quando si deve iniziare la terapia con clozapina in un paziente che è sottoposto a terapia antipsicotica, si raccomanda di interrompere prima l'altro farmaco antipsicotico riducendone gradualmente la dose.

Si raccomandano i seguenti dosaggi:

##### **Pazienti schizofrenici resistenti al trattamento**

##### **Dose iniziale**

Il primo giorno una dose da 12,5 mg una o due volte, il secondo giorno 25 mg una o due volte. Se ben tollerato, il dosaggio giornaliero può essere aumentato gradualmente di 25–50 mg fino a raggiungere

un livello di 300 mg/die entro 2–3 settimane. Successivamente, se necessario, la dose giornaliera potrà essere ulteriormente incrementata di 50–100 mg ogni 3–4 giorni o preferibilmente, a intervalli settimanali.

### **Range terapeutico**

Nella maggior parte dei pazienti, l'effetto antipsicotico dovrebbe essere ottenuto con 200–450 mg/die in dosi frazionate. La dose giornaliera complessiva può essere suddivisa irregolarmente, con la dose maggiore somministrata alla sera.

### **Dose massima**

Per ottenere il massimo beneficio terapeutico, alcuni pazienti potrebbero richiedere dosi superiori; in tal caso, sono ammessi cauti incrementi (cioè non oltre i 100 mg) fino a una dose massima di 900 mg/die. È necessario tuttavia tenere in considerazione che il rischio di effetti indesiderati (in particolare di convulsioni) aumenta a dosi superiori a 450 mg/die.

### **Dose di mantenimento**

Dopo aver raggiunto il massimo beneficio terapeutico, molti pazienti possono essere efficacemente controllati con dosaggi inferiori. Si raccomanda pertanto una cauta riduzione della dose. Il trattamento deve continuare per almeno 6 mesi. Se la dose giornaliera non supera i 200 mg, si può fare ricorso ad una singola somministrazione serale.

### **Interruzione della terapia**

In caso di sospensione programmata della terapia con clozapina, si raccomanda di ridurre gradualmente la dose nell'arco di 1–2 settimane. Qualora sia necessario interrompere bruscamente il trattamento, il paziente dovrà essere seguito con attenzione per la possibile comparsa di reazioni dovute all'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego").

### **Ripresa della terapia**

In caso di interruzione della terapia per più di 2 giorni, il trattamento dovrà essere ripristinato somministrando il primo giorno 12,5 mg una o due volte al giorno. Se questa dose è ben tollerata, è possibile raggiungere la posologia ottimale in tempi più brevi rispetto al primo trattamento. Tuttavia, in quei pazienti che hanno avuto precedenti episodi di arresto cardiaco o respiratorio con la dose iniziale (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego") ma che in seguito hanno potuto comunque raggiungere con successo la posologia ottimale, la nuova titolazione deve essere condotta con estrema cautela.

### **Disturbi psicotici in corso di Malattia di Parkinson, dopo il fallimento di una gestione terapeutica classica**

#### **Terapia iniziale**

La dose iniziale non deve superare i 12,5 mg/die, somministrati alla sera. Il dosaggio può essere poi aumentato con incrementi di 12,5 mg, con al massimo 2 incrementi a settimana fino alla dose massima di 50 mg, dose che non può essere raggiunta prima della fine della seconda settimana di trattamento. È preferibile somministrare la dose giornaliera totale come singola dose serale.

#### **Range terapeutico**

Il dosaggio medio efficace è generalmente compreso tra 25 e 37,5 mg/die. Se la dose di 50 mg somministrata per almeno una settimana non fornisce un risultato terapeutico soddisfacente, si può tentare un cauto aumento della dose con incrementi settimanali di 12,5 mg.

#### **Dose massima**

La dose di 50 mg/die potrà essere superata solo in casi eccezionali, senza tuttavia mai superare i 100 mg/die.

L'aumento della dose deve essere limitato o rimandato qualora si verificassero ipotensione ortostatica, effetto sedativo eccessivo o confusione mentale. La pressione sanguigna deve essere controllata durante le prime settimane di trattamento.

#### **Dose di mantenimento**

Dopo che la completa remissione dei sintomi psicotici è stata raggiunta e mantenuta per almeno 2 settimane, se le condizioni motorie lo richiedono è possibile aumentare la somministrazione dei farmaci anti-Parkinson. Se questo provoca una ricomparsa dei sintomi psicotici, si può ancora

aumentare la dose di clozapina con incrementi di 12,5 mg a settimana fino ad un massimo di 100 mg/die, somministrati in una o due dosi giornaliere (vedere sopra).

### **Interruzione della terapia**

Si raccomanda una riduzione graduale della dose di 12,5 mg per volta nell'arco di almeno una settimana (preferibilmente due).

Il trattamento deve essere immediatamente interrotto in caso di neutropenia o agranulocitosi, come (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"). In questo caso, è essenziale un attento monitoraggio psichiatrico del paziente per il rischio di ricomparsa improvvisa dei sintomi psicotici.

### *Popolazioni particolari*

#### **Insufficienza epatica**

I pazienti con insufficienza epatica devono assumere clozapina con cautela insieme ad un regolare monitoraggio dei test della funzione epatica (vedere paragrafo 4.4).

#### **Popolazione pediatrica**

Non è stato condotto alcun studio pediatrico. La sicurezza di impiego e l'efficacia di clozapina in bambini ed adolescenti al di sotto dei 16 anni non è ancora stata stabilita. Non dovrebbe essere utilizzata in questa popolazione finché non saranno disponibili ulteriori dati.

#### **Anziani**

Si raccomanda di iniziare il trattamento a una dose particolarmente bassa (12,5mg data una volta il primo giorno), con successivi aumenti della dose limitati a 25 mg al giorno.

#### **Modo di somministrazione**

Clozapina Chiesi è somministrata per via orale.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Pazienti che non possono essere sottoposti a regolari esami ematologici.
- Storia clinica di granulocitopenia/agranulocitosi tossica o idiosincrasica (ad eccezione di granulocitopenia/agranulocitosi per precedente chemioterapia).
- Storia clinica di agranulocitosi indotta da trattamento con clozapina.
- Clozapina non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri farmaci noti per la capacità potenziale di causare agranulocitosi; l'uso concomitante di antipsicotici depot deve essere evitato.
- Alterazione della funzionalità midollare.
- Epilessia non controllata.
- Psicosi alcolica e altre psicosi tossiche, intossicazione da farmaci, condizioni comatose.
- Collasso circolatorio e/o depressione del SNC di qualsiasi causa.
- Gravi malattie renali o cardiache (es. miocardite).
- Malattie epatiche in corso associate a nausea, anoressia o ittero; malattie epatiche progressive; insufficienza epatica.
- Ileo paralitico.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### **Agranulocitosi**

Clozapina può causare agranulocitosi. L'incidenza di agranulocitosi e il tasso di mortalità tra i pazienti che sviluppano agranulocitosi sono diminuiti notevolmente dopo l'introduzione del monitoraggio della conta leucocitaria e della conta assoluta dei neutrofili. Le misure precauzionali indicate di seguito sono pertanto obbligatorie e dovranno essere eseguite in base alle raccomandazioni ufficiali.

A causa dei rischi associati al trattamento con clozapina, l'uso deve essere limitato ai pazienti in cui la terapia è indicata come riportato al paragrafo 4.1 ("Indicazioni terapeutiche") e ai pazienti:

- con quadro leucocitario inizialmente normale (conta leucocitaria  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) e valore assoluto di neutrofili  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ),

- in cui la conta leucocitaria e la conta assoluta dei neutrofili può essere effettuata regolarmente ogni settimana durante le prime 18 settimane di trattamento e ad intervalli di almeno 4 settimane nel periodo successivo. Il monitoraggio deve continuare durante tutto il trattamento e per 4 settimane dopo l'interruzione della somministrazione di clozapina.

Prima di iniziare la terapia con clozapina, i pazienti devono essere sottoposti a un esame ematologico (vedere "agranulocitosi") e a una visita medica con anamnesi. I pazienti che hanno avuto precedenti disturbi cardiaci o nei quali si riscontrano anomalie cardiache durante la visita devono essere indirizzati a uno specialista per ulteriori indagini che possono comprendere l'esecuzione di un elettrocardiogramma (ECG). Questi pazienti dovranno essere sottoposti al trattamento solo se i benefici attesi superano i rischi (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni"). Il medico che ha in cura il paziente deve prendere in considerazione l'eventualità di effettuare un ECG prima di iniziare il trattamento.

I medici che prescrivono il farmaco devono rispettare in pieno le misure di sicurezza previste. Prima dell'inizio del trattamento, il medico deve assicurarsi, per quanto a lui noto, che il paziente non abbia sviluppato in precedenza reazioni avverse di tipo ematologico alla clozapina tali da richiedere l'interruzione del trattamento. Le prescrizioni non devono coprire periodi superiori all'intervallo che intercorre tra due conte ematiche.

In caso di conta leucocitaria inferiore a  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) o di conta assoluta dei neutrofili inferiore a  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) riscontrati in qualunque momento durante la terapia con clozapina, è obbligatoria l'immediata interruzione del trattamento. I pazienti nei quali il trattamento con clozapina sia stato interrotto per una riduzione della conta leucocitaria o della conta assoluta dei neutrofili non devono essere riesposti al trattamento.

Ad ogni visita, si deve ricordare al paziente sottoposto a trattamento con clozapina di mettersi immediatamente in contatto con il proprio medico curante in caso di insorgenza di infezioni di qualsiasi tipo. Si deve prestare particolare attenzione a sintomi simil-influenzali, come febbre o mal di gola, nonché ad altri sintomi di infezione, in quanto possono indicare neutropenia. I pazienti e chi li assiste abitualmente devono essere al corrente che, in caso di insorgenza di uno qualunque di tali sintomi, deve essere eseguita immediatamente una conta delle cellule ematiche. Si consiglia al medico di tenere la registrazione degli esami ematologici eseguiti dai propri pazienti e di adottare le misure necessarie per evitare che questi pazienti in futuro siano accidentalmente esposti nuovamente al farmaco.

I pazienti con disfunzioni midollari primarie in anamnesi possono essere sottoposti al trattamento solo se il beneficio è superiore al rischio. Prima di iniziare la terapia con clozapina devono sottoporsi a una accurata visita presso un ematologo.

Si deve prestare particolare attenzione ai pazienti con conta leucocitaria bassa a causa di neutropenia etnica benigna, i quali potranno essere sottoposti a trattamento con clozapina solo con il consenso dell'ematologo.

### **Monitoraggio della conta leucocitaria e della conta assoluta dei neutrofili**

La conta leucocitaria e la conta ematica differenziale devono essere eseguite nei 10 giorni antecedenti l'inizio del trattamento con clozapina, per assicurarsi che solo i pazienti con conta leucocitaria e conta assoluta dei neutrofili normale (conta leucocitaria  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) e valore assoluto dei granulociti neutrofili  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ )) ricevano il farmaco. Dopo l'inizio del trattamento con clozapina la conta leucocitaria e la conta assoluta dei neutrofili devono essere effettuate settimanalmente durante le prime 18 settimane e successivamente ad intervalli di almeno 4 settimane.

I controlli devono continuare per tutta la durata del trattamento con clozapina e per 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento o sino a completo recupero ematologico (vedere sotto "Bassa conta leucocitaria e conta assoluta dei neutrofili"). A ogni visita, si deve ricordare al paziente sottoposto a trattamento con clozapina di mettersi immediatamente in contatto con il proprio medico curante in caso di insorgenza di infezioni di qualsiasi tipo, febbre, mal di gola o altri sintomi simil-influenzali. In caso di insorgenza di uno qualunque di tali segni o sintomi, deve essere eseguita immediatamente una conta leucocitaria e la conta ematica differenziale.

### Bassa conta leucocitaria/conta assoluta dei neutrofili

Qualora, durante il trattamento con clozapina, la conta leucocitaria dovesse scendere a valori compresi tra  $3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) e  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) o la conta assoluta dei neutrofili tra  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) e  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ), i controlli ematologici dovranno essere eseguiti almeno due volte a settimana fino a quando la conta leucocitaria e la conta assoluta dei neutrofili non si stabilizzino rispettivamente tra  $3000\text{-}3500/\text{mm}^3$  ( $3,0\text{-}3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) e  $1500\text{-}2000/\text{mm}^3$  ( $1,5\text{-}2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) o non raggiungano valori più alti.

In caso di conta leucocitaria inferiore a  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) o conta assoluta dei neutrofili inferiore a  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ), il trattamento con clozapina dovrà essere immediatamente sospeso. La conta leucocitaria e la conta ematica differenziale dovranno quindi essere eseguiti giornalmente e si dovrà controllare attentamente l'insorgenza di sintomi simil-influenzali o di altri sintomi che possano suggerire un'infezione. Si raccomanda di confermare i risultati ematologici mediante due conte in due giorni consecutivi; il trattamento con clozapina dovrà essere comunque interrotto dopo il primo controllo. Dopo la sospensione della terapia con clozapina, è necessaria una valutazione ematologica.

Tabella 1

Conta ematologica		Azioni necessarie
Conta dei leucociti/ $\text{mm}^3$ (l)	Conta assoluta dei neutrofili/ $\text{mm}^3$ (l)	
$\geq 3500$ ( $\geq 3,5 \times 10^9$ )	$\geq 2000$ ( $\geq 2,0 \times 10^9$ )	Prosecuzione trattamento con clozapina
Tra $\geq 3000$ e $\leq 3500$ ( $\geq 3,0 \times 10^9$ e $\leq 3,5 \times 10^9$ )	Tra $\geq 1500$ e $< 2000$ ( $\geq 1,5 \times 10^9$ e $< 2,0 \times 10^9$ )	Prosecuzione trattamento con clozapina, emocromo due volte a settimana sino a stabilizzazione o aumento dei valori
$< 3000$ ( $< 3,0 \times 10^9$ )	$< 1500$ ( $< 1,5 \times 10^9$ )	Interruzione immediata del trattamento con clozapina, emocromo giornaliero sino a normalizzazione, monitoraggio per eventuali infezioni. Non riesporre il paziente al farmaco.

**Se, dopo la sospensione del trattamento con clozapina, la conta leucocitaria dovesse scendere sotto i  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) o la conta assoluta dei neutrofili sotto i  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ), è necessario inviare immediatamente il paziente presso uno specialista ematologo.**

### Sospensione della terapia per motivi ematologici

I pazienti nei quali il trattamento con clozapina è stato interrotto a causa di una riduzione della conta leucocitaria o della conta assoluta dei neutrofili (vedere sopra) non devono essere riesposti a clozapina. Si raccomanda al medico curante di conservare tutti i risultati degli esami ematologici dei propri pazienti e di adottare le misure necessarie affinché il paziente in futuro non venga accidentalmente riesposto al trattamento con clozapina.

### Sospensione della terapia per altri motivi

Nei pazienti in trattamento con clozapina da oltre 18 settimane e nei quali la terapia sia stata sospesa per più di 3 giorni ma meno di 4 settimane, si deve controllare la conta leucocitaria e la conta assoluta dei neutrofili settimanalmente per ulteriori 6 settimane. Qualora non si riscontrassero anomalie ematologiche, i controlli potranno essere nuovamente eseguiti a intervalli non superiori alle 4 settimane. Se il trattamento è stato interrotto per 4 settimane o più, è richiesto un controllo settimanale per le successive 18 settimane di terapia, nonché una nuova titolazione della dose (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

### Altre precauzioni

#### **Questo medicinale contiene lattosio monoidrato.**

Pazienti affetti da rare malattie ereditarie di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### Eosinofilia

In caso di comparsa di **eosinofilia**, si raccomanda di interrompere il trattamento con clozapina se la conta degli eosinofili dovesse superare i  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) e di riprendere la terapia solo dopo che la conta degli eosinofili è scesa sotto i  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ).

### Trombocitopenia

In caso di comparsa di **trombocitopenia**, si raccomanda di sospendere il trattamento con clozapina se la conta delle piastrine dovesse scendere sotto i 50.000/mm<sup>3</sup> (50x10<sup>9</sup>/l).

### **Disturbi cardiocircolatori**

Durante il trattamento con clozapina può verificarsi **ipotensione ortostatica**, con o senza sincope. Raramente può verificarsi collasso grave che può essere accompagnato da arresto cardiaco e/o respiratorio. Si tratta di eventi che tendono a verificarsi soprattutto con l'uso concomitante di benzodiazepine o altri agenti psicotropi (vedere paragrafo 4.5 "Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione") e durante la fase iniziale di titolazione in associazione ad un incremento posologico troppo rapido; molto raramente questi eventi possono comparire anche dopo la prima dose. Pertanto i pazienti che iniziano il trattamento con clozapina richiedono un attento controllo medico. Nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson, durante le prime settimane di terapia è necessario il controllo della pressione sanguigna misurata in posizione supina ed eretta.

L'analisi dei database di sicurezza disponibili suggerisce che l'uso di clozapina è associato ad un incremento del rischio di **miocardite**, in particolare (ma non solo) durante i primi due mesi di trattamento e in alcuni casi con esiti fatali. Sono stati anche riportati casi di **pericardite/versamento pericardico** e **cardiomiopatia**, alcuni con esito fatale, in associazione all'uso di clozapina. Il sospetto di miocardite o cardiomiopatia deve essere preso in considerazione nei pazienti che presentano tachicardia persistente a riposo, in particolare nei primi due mesi di trattamento, e/o palpitazioni, aritmie, dolori al torace, e altri segni e sintomi di insufficienza cardiaca (es. sensazione inspiegabile di affaticamento, dispnea, tachipnea), o sintomi simili a quelli di infarto miocardico. Altri sintomi che possono essere presenti sono quelli simil-influenzali. Se si sospetta l'insorgenza di miocardite o cardiomiopatia, il trattamento con clozapina deve essere immediatamente interrotto e il paziente indirizzato subito a un cardiologo.

In pazienti a cui è stata diagnosticata una cardiomiopatia durante il trattamento con clozapina può svilupparsi un'incapacità della valvola mitrale. L'incapacità della valvola mitrale è stata segnalata in casi di cardiomiopatia correlata al trattamento con clozapina. Questi casi di incapacità della valvola mitrale sono stati segnalati in caso di mite o moderato rigurgito mitralico nell'ecocardiografia a 2 dimensioni (2DEcho) (vedere paragrafo 4.8)

I pazienti con miocardite o cardiomiopatia indotta da clozapina non devono essere riesposti alla clozapina.

### **Infarto del miocardio**

Inoltre, dopo la commercializzazione, sono stati segnalati casi di **infarto miocardico** che può risultare fatale. La valutazione del nesso di causalità è stata difficile nella maggioranza dei casi, a causa di patologie cardiache gravi preesistenti e di cause alternative plausibili.

### **Prolungamento dell'intervallo QT**

Come per altri antipsicotici, si consiglia cautela in pazienti con malattie cardiache note o storia familiare di **prolungamento dell'intervallo QT**.

Come con altri antipsicotici, si dovrebbe prestare cautela quando clozapina è prescritta con farmaci noti per aumentare l'intervallo QT.

### **Eventi avversi cerebrovascolari**

Negli studi clinici randomizzati e controllati verso placebo, è stato osservato un rischio maggiore di circa 3 volte di eventi avversi cerebrovascolari con antipsicotici atipici nella popolazione affetta da demenza. Il meccanismo di questo rischio aumentato non è noto. Un rischio maggiore non si può escludere per altri antipsicotici o altre popolazioni di pazienti. Clozapina deve essere usata con cautela in pazienti con fattori di rischio per ictus.

### **Rischio di tromboembolia**

Poiché la clozapina può essere associata con tromboembolia, si deve evitare l'immobilizzazione del paziente.

Sono stati riportati casi di tromboembolia venosa (VTE) con farmaci antipsicotici. Poiché i pazienti trattati con antipsicotici spesso si presentano con fattori di rischio acquisito di VTE, prima e durante il trattamento con clozapina devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio di VTE e si devono intraprendere misure preventive.

### **Convulsioni**

I pazienti con storia clinica di epilessia devono essere sottoposti a stretto controllo medico durante la terapia con clozapina, poiché sono stati riportati casi di convulsioni correlate alla dose. In caso questi pazienti, la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione") e, se necessario, deve essere iniziato il trattamento con un farmaco anticonvulsivante.

### **Effetti anticolinergici**

Clozapina esercita un'attività anticolinergica che può provocare effetti indesiderati in tutto l'organismo. Si consiglia un'attenta supervisione in presenza di **ipertrofia prostatica** e **glaucoma ad angolo stretto**. Probabilmente a causa delle sue proprietà anticolinergiche, clozapina è stata associata alla comparsa di **alterazioni della peristalsi intestinale** di intensità variabile, che vanno dalla **stipsi all'occlusione intestinale**, alla **formazione di fecalomi** e all' **ileo paralitico** (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"). In rari casi, questi episodi sono risultati fatali. Un'attenzione particolare è richiesta nei pazienti che ricevono concomitanti farmaci che notoriamente causano stipsi (specialmente quelli con proprietà anticolinergiche come alcuni antipsicotici, antidepressivi ed antiparkinsoniani), così come in quelli che hanno una storia di disturbi del colon o che siano stati sottoposti ad interventi chirurgici del basso addome, poiché in tali casi potrebbe verificarsi un'esacerbazione della situazione. È vitale che la stipsi sia riconosciuta e trattata adeguatamente.

### **Febbre**

Durante il trattamento con clozapina potrebbero verificarsi **innalzamenti transitori della temperatura** superiori a 38°C, con un picco di incidenza entro le prime 3 settimane di trattamento. Questa febbre è generalmente benigna. Talvolta, può essere associata a un aumento o ad una diminuzione della conta leucocitaria. I pazienti con febbre devono essere attentamente esaminati per escludere la possibilità di un'infezione concomitante o di una agranulocitosi in via di sviluppo. In presenza di febbre elevata, deve essere presa in considerazione l'eventualità della **sindrome neurolettica maligna** (SNM). Se la diagnosi di SNM viene confermata, la terapia con clozapina deve essere interrotta immediatamente e si deve dare inizio ad adeguate cure mediche.

### **Variazioni metaboliche**

I farmaci antipsicotici atipici, inclusa la clozapina, sono stati associati ad alterazioni metaboliche che possono aumentare il rischio cardiovascolare/cerebrovascolare. Tali alterazioni metaboliche possono includere iperglicemia, dislipidemia ed aumento di peso. Mentre i farmaci antipsicotici atipici possono produrre alcuni cambiamenti metabolici, ogni farmaco della classe ha il suo proprio specifico profilo.

### **Iperglicemia**

Raramente, durante il trattamento con clozapina sono stati segnalati alterata glicemia a digiuno e/o sviluppo o esacerbazione di diabete mellito. Non è stato ancora individuato il meccanismo per spiegare questa possibile correlazione. Molto raramente, in pazienti senza alcun precedente episodio di iperglicemia, è stata segnalata grave iperglicemia con chetoacidosi o coma iperosmolare, in alcuni casi con esito fatale. Quando erano disponibili dati di follow-up, si è potuto osservare che l'interruzione del trattamento con clozapina ha in genere risolto le alterazioni relative alla tolleranza al glucosio e la ripresa del trattamento con clozapina ha determinato la ricomparsa del problema. Pazienti con una diagnosi stabilita di diabete mellito che hanno iniziato la terapia con antipsicotici atipici, devono essere monitorati regolarmente per un peggioramento del controllo del glucosio. Pazienti con fattori di rischio per il diabete mellito (es. obesità, storia familiare di diabete) che stanno iniziando il trattamento con antipsicotici atipici dovrebbero sottoporsi ad esami della glicemia a digiuno all'inizio del trattamento e periodicamente nel corso di questo. Pazienti che sviluppano sintomi di iperglicemia durante il trattamento con antipsicotici atipici devono sottoporsi ad esami della glicemia a digiuno. In alcuni casi l'iperglicemia è stata risolta quando l'antipsicotico atipico è stato interrotto; comunque, alcuni pazienti hanno richiesto una continuazione del trattamento antidiabetico nonostante la sospensione del farmaco sospetto. Nei pazienti in cui la gestione dell'iperglicemia non ha prodotto risultati positivi, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con clozapina.

### **Dislipidemia**

Alterazioni indesiderate dei lipidi sono state osservate in pazienti trattati con antipsicotici atipici, inclusa clozapina. Si raccomanda un monitoraggio clinico, inclusa una valutazione iniziale ed un follow-up periodico dei lipidi in pazienti che usano clozapina.

### **Aumento di peso**

È stato riportato aumento di peso con l'uso degli antipsicotici atipici, inclusa clozapina. Si raccomanda un monitoraggio clinico del peso corporeo.

### **Effetti rimbalzo, da astinenza**

Sono state segnalate reazioni acute da sospensione in seguito alla brusca interruzione della somministrazione di clozapina: pertanto si raccomanda una graduale sospensione della terapia. Qualora sia necessario interrompere bruscamente il trattamento (es. comparsa di leucopenia), il paziente deve essere seguito con attenzione per il rischio di ricomparsa di sintomi psicotici e di sintomi correlati agli effetti colinergici di rimbalzo, quali sudorazione intensa, cefalea, nausea, vomito e diarrea.

### *Popolazioni particolari*

#### **Insufficienza epatica**

Pazienti con preesistenti disturbi epatici stabili possono assumere clozapina ma richiedono regolari valutazioni della funzione epatica. Le analisi della funzione epatica devono essere condotte nei pazienti in cui si sviluppano sintomi di una possibile disfunzione epatica, come nausea, vomito e/o anoressia, durante terapia con clozapina. Se l'aumento dei valori è clinicamente rilevante (oltre 3 volte la UNL) o se si presentano sintomi di itterizia, il trattamento con clozapina si deve interrompere. Si può riprendere (vedere "Ripresa della terapia" al paragrafo 4.2) soltanto quando i risultati dei test di funzionalità epatica tornano ad essere normali. In questi casi, la funzione epatica deve essere strettamente monitorata dopo la reintroduzione di clozapina.

#### **Anziani**

In pazienti di 60 anni d'età e oltre si raccomanda di iniziare il trattamento alla dose minima consigliata (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

Durante la terapia con clozapina può verificarsi ipotensione ortostatica; è stata segnalata anche tachicardia che può essere prolungata. I pazienti di 60 anni d'età e oltre, in particolare quelli con alterata funzionalità cardiovascolare, possono risultare più sensibili a questi effetti.

I pazienti di 60 anni d'età e oltre possono anche dimostrarsi particolarmente sensibili agli effetti anticolinergici di clozapina, quali ritenzione urinaria e stipsi.

#### **Aumentata mortalità in pazienti anziani con demenza**

I dati di due ampi studi osservazionali hanno mostrato che pazienti anziani affetti da demenza che sono trattati con antipsicotici presentano un rischio lievemente aumentato di morte a confronto con quelli che non sono trattati. Ci sono dati insufficienti per fornire una stima solida della precisa grandezza del rischio e la causa del rischio aumentato non è nota.

Clozapina non è approvata per il trattamento di disturbi comportamentali legati alla demenza.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### **Controindicazioni per l'uso concomitante di clozapina con altri farmaci**

Clozapina non deve essere usata in concomitanza con sostanze che abbiano la capacità potenziale di determinare depressione del midollo osseo (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

Clozapina non deve essere somministrato in concomitanza con farmaci antipsicotici depot a lunga durata d'azione (che hanno un potenziale effetto mielosoppressivo), poiché non possono essere rimossi rapidamente dall'organismo se necessario, per esempio in caso di neutropenia (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

Non si deve assumere alcool in concomitanza con clozapina perché potrebbe potenziarne l'effetto sedativo.

#### **Precauzioni (incluso l'aggiustamento delle dosi)**

Clozapina può aumentare gli effetti centrali dei farmaci con azione depressiva del SNC, quali narcotici, antistaminici e benzodiazepine. Si deve prestare particolare attenzione quando si inizia la terapia con clozapina in pazienti già in trattamento con benzodiazepine o altri agenti psicotropi, poiché possono andare incontro a un maggior rischio di collasso circolatorio che, in rari casi, può essere grave e portare ad arresto cardiaco e/o respiratorio. Non è chiaro se il collasso circolatorio o respiratorio possa essere prevenuto con un aggiustamento delle dosi.

A causa della possibilità di effetti additivi, è necessario usare cautela nella somministrazione concomitante di sostanze con effetti anticolinergici, ipotensivi o che deprimono il sistema respiratorio.

A causa delle sue proprietà anti-alfa-adrenergiche, clozapina può ridurre l'effetto di aumento della pressione sanguigna caratteristico della norepinefrina o di altri agenti con attività predominante alfa-adrenergica e invertire l'effetto ipertensivo dell'epinefrina.

La somministrazione concomitante di sostanze note come inibitori dell'attività di alcuni isoenzimi del citocromo P450 può aumentare i livelli di clozapina; per evitare eventuali effetti indesiderati potrebbe essere necessario ridurre le dosi di clozapina. Questo è più importante per gli inibitori di CYP 1A2 come la caffeina (vedere sotto), perazina e gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina, quali la fluvoxamina. Altri inibitori del reuptake della serotonina, come la fluoxetina, la paroxetina e, in misura minore, la sertralina, inibiscono il CYP 2D6 e di conseguenza è meno probabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche maggiori con la clozapina. Analogamente, le interazioni farmacocinetiche con gli inibitori di CYP 3A4, quali gli antimicotici azolici, la cimetidina, l'eritromicina e gli inibitori delle proteasi, sono meno probabili, sebbene siano pervenute alcune segnalazioni. I contraccettivi ormonali (limitatamente al progesterone da solo e alle combinazioni di estrogeni e progesterone) sono inibitori di CYP 1A2, CYP 3A4 e CYP 2C19. Perciò l'inizio o la sospensione di un trattamento con contraccettivi ormonali, può richiedere un aggiustamento della dose di clozapina in accordo con le necessità mediche individuali. Poiché le concentrazioni plasmatiche della clozapina sono aumentate dall'assunzione di caffeina e diminuiscono di quasi il 50% dopo un periodo di 5 giorni senza assunzione di caffeina, se si verifica un cambiamento nelle abitudini di assunzione di tale sostanza è necessario modificare il dosaggio di clozapina. In caso di improvvisa interruzione dell'assunzione di nicotina, le concentrazioni plasmatiche di clozapina possono subire un incremento, portando a un maggior rischio di effetti indesiderati.

Sono stati riportati casi di un'interazione tra citalopram e clozapina, che possono aumentare il rischio di eventi avversi associati a clozapina. La natura di tale interazione non è stata completamente chiarita.

La somministrazione concomitante di sostanze note come induttori degli enzimi del citocromo P450 può portare a una diminuzione dei livelli plasmatici di clozapina, con conseguente riduzione dell'efficacia. Le sostanze note come induttori dell'attività degli enzimi del citocromo P450 e per i quali sono state segnalate interazioni con la clozapina comprendono, per esempio, la carbamazepina (da non usare in concomitanza a clozapina, visto il potenziale effetto mielosoppressivo), la fenitoina e la rifampicina.

Gli induttori del CYP 1A2 conosciuti, come per esempio l'omeprazolo, possono portare ad una diminuzione dei livelli di clozapina. Si deve tenere conto della possibile diminuzione di efficacia della clozapina quando questa viene usata in combinazione con tali sostanze.

#### **Altro**

La somministrazione concomitante di litio o di altre sostanze attive sul SNC può aumentare il rischio di comparsa di sindrome neurolettica maligna (SNM).

Ci sono state segnalazioni di casi rari ma seri, di convulsioni, anche in pazienti non epilettici e casi isolati di delirium, in pazienti trattati contemporaneamente con clozapina e acido valproico. Tali effetti sono probabilmente dovuti ad interazioni farmacodinamiche, il cui meccanismo non è ancora stato determinato.

Occorre inoltre prestare particolare attenzione ai pazienti trattati contemporaneamente con altre sostanze note come inibitori o induttori degli isoenzimi del citocromo P450. Per quanto riguarda gli antidepressivi triciclici, le fenotiazine e i farmaci antiaritmici di tipo I<sub>C</sub>, noti per legarsi al citocromo P450 2D6, fino a questo momento non sono state osservate interazioni clinicamente significative.

Come con altri antipsicotici, occorre cautela quando clozapina viene prescritta con medicinali noti per aumentare l'intervallo QTc o che causano uno squilibrio elettrolitico

Un elenco delle interazioni ritenute più importanti tra clozapina e altri medicinali è riportato nella Tabella 2 sotto riportata. (La lista non è esaustiva).

**Tabella 2: Interazioni più frequenti tra clozapina e altri medicinali**

Farmaco	Interazioni	Commenti
---------	-------------	----------

Farmaci con effetto mielosoppressivo, quali carbamazepina, cloramfenicolo, sulfonamidi (es. co-trimoxazolo), analgesici pirazolonici (es. fenilbutazone), penicillamine, farmaci citotossici e anti-psicotici depot parenterali a lunga durata d'azione.	Interagiscono e aumentano il rischio e/o la gravità di depressione del midollo osseo.	Clozapina <b>non deve essere usato</b> in concomitanza con altri farmaci con capacità nota di determinare depressione del midollo osseo (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").
Benzodiazepine	L'uso concomitante può aumentare il rischio di collasso circolatorio, che può portare ad arresto cardiaco e/o respiratorio.	Sebbene tali episodi si verifichino raramente, si deve prestare cautela quando si usano questi agenti contemporaneamente. Dalle segnalazioni ricevute risulta che la depressione respiratoria e il collasso occorrono più facilmente all'inizio del trattamento concomitante o quando la somministrazione di clozapina va ad aggiungersi a una terapia consolidata con benzodiazepine.
Anticolinergici	Clozapina potenzia l'azione di questi agenti tramite la sua attività anti-colinergica additiva.	Tenere sotto controllo i pazienti per verificare l'insorgenza di effetti indesiderati di tipo anticolinergico, ad esempio stipsi, in particolare quando questi farmaci vengono usati per controllare l'ipersalivazione
Antipertensivi	Clozapina può potenziare gli effetti ipotensivi di questi agenti tramite la sua azione antagonista simpaticomimetica.	Si raccomanda cautela quando clozapina è usata contemporaneamente a farmaci antipertensivi. I pazienti devono essere avvisati del possibile rischio di ipotensione, soprattutto durante il periodo iniziale di titolazione.
Alcool, inibitori delle mono-amino-ossidasi (MAO), farmaci depressori del SNC, compresi i narcotici e le benzodiazepine	Gli effetti centrali sono potenziati. In caso di uso concomitante con queste sostanze, si verifica un'additiva depressione del SNC e un'interferenza sulle performance motoria e cognitiva.	Si raccomanda cautela quando clozapina è usato contemporaneamente ad altri farmaci attivi sul SNC. I pazienti devono essere avvisati dei possibili effetti sedativi additivi e deve essere raccomandato loro di astenersi dalla guida o dal manovrare macchinari.
Farmaci con elevato legame alle proteine plasmatiche (es. warfarin e digossina)	Clozapina può determinare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di queste sostanze dovuto allo spiazzamento dalle proteine plasmatiche.	I pazienti devono essere monitorati per verificare l'insorgenza di effetti indesiderati associati a queste sostanze e le dosi di questi ultimi aggiustate se necessario.
Fenitoina	L'aggiunta di fenitoina alla terapia con clozapina può determinare una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di clozapina.	Se deve essere somministrata fenitoina, i pazienti devono essere attentamente monitorati per verificare la possibile ricomparsa o il peggioramento di sintomi psicotici.

Litio	L'uso concomitante può aumentare il rischio di sviluppare una sindrome neurolettica maligna (SNM).	Tenere sotto controllo i pazienti per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di SNM.
Sostanze che inducono il CYP1A2 (Es. omeprazolo).	L'uso concomitante può ridurre i livelli di clozapina.	Si deve tenere in considerazione la possibilità di riduzione di efficacia di clozapina.
Sostanze che inibiscono il CYP1A2 (es. fluvoxamina, caffeina, ciprofloxacina) perazina o contraccettivi ormonali CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19).	L'uso concomitante può aumentare i livelli di clozapina.	Si deve tenere in considerazione la possibilità di un aumento degli effetti indesiderati. E' richiesta attenzione anche quando si interrompono i medicinali concomitanti che inibiscono il CYP1A2 o CYP3A4, poiché possono diminuire i livelli di clozapina. L'effetto dell'inibizione del CYP2C19 può essere minima.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Ci sono solo limitati dati clinici riferiti a donne in gravidanza esposte al trattamento con clozapina. Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sul decorso della gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Si raccomanda cautela nel somministrare il farmaco in gravidanza.

I neonati esposti agli antipsicotici (compreso Clozapina Chiesi) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio o disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

##### Allattamento

Gli studi sugli animali indicano che clozapina è escreto nel latte materno e ha un effetto sui lattanti; le madri sottoposte a trattamento con clozapina non devono quindi allattare al seno.

##### Fertilità

I dati disponibili sugli effetti della clozapina sulla fertilità umana sono limitati e non conclusivi. In ratti maschi e femmina, la clozapina non ha dato effetti sulla fertilità quando somministrata fino a 40 mg/kg, corrispondente ad una dose umana equivalente di 6. 4mg/kg o approssimativamente un terzo della dose massima consentita nell'uomo in età adulta.

##### Donne in età fertile

Il passaggio da altri antipsicotici a clozapina può determinare il ritorno a mestruazioni normali. Si raccomanda pertanto l'uso di adeguate misure contraccettive per tutte le donne in età fertile.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vista la capacità di clozapina di causare sedazione e abbassare la soglia convulsiva, si devono evitare attività quali guidare veicoli o utilizzare macchinari, in particolare durante le prime settimane di trattamento.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo degli effetti indesiderati della clozapina può essere dedotto in gran parte dalle sue proprietà farmacologiche. Un'eccezione importante è la propensione a causare agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4"), a causa della quale l'uso del farmaco è limitato alla schizofrenia resistente al trattamento e alle psicosi in corso di Malattia di Parkinson, dopo il fallimento di una gestione terapeutica classica. Sebbene il monitoraggio ematologico sia essenziale nella cura dei pazienti trattati con clozapina, il

medico curante dovrà essere cosciente di altre reazioni avverse, rare ma serie, che possono essere diagnosticate a uno stadio precoce solo grazie a un'attenta osservazione e anamnesi del paziente, al fine di prevenire stati patologici ed esiti fatali.

Le reazioni avverse più gravi incontrate con clozapina sono agranulocitosi, convulsioni, effetti cardiovascolari e febbre (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"). Gli effetti collaterali più comuni sono sonnolenza/sedazione, capogiri, tachicardia, stipsi ed ipersalivazione.

Dati provenienti dell'esperienza negli studi clinici hanno mostrato che una porzione variabile di pazienti trattati con clozapina (da 7,1 a 15,6%) hanno interrotto la terapia a causa di un evento avverso, includendo soltanto quelli che potevano essere ragionevolmente attribuiti a clozapina. Gli eventi più comuni considerati come cause dell'interruzione sono stati leucopenia, sonnolenza, capogiri (escluso vertigini) e disturbi psicotici.

### **Sistema emolinfopoietico**

La comparsa di granulocitopenia e agranulocitosi è un rischio correlato al trattamento con clozapina. Sebbene tali reazioni siano in genere reversibili alla sospensione del farmaco, l'agranulocitosi può in qualche caso portare a sepsi e essere fatale. Poiché al fine di prevenire lo svilupparsi di un'agranulocitosi fatale è necessaria la sospensione immediata del trattamento, è obbligatorio eseguire il controllo della conta leucocitaria (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"). Nella Tabella 3 è illustrata l'incidenza di agranulocitosi stimata per ogni periodo di trattamento con clozapina.

**Tabella 3: Incidenza stimata di agranulocitosi <sup>1</sup>**

<b>Periodo di trattamento</b>	<b>Incidenza di agranulocitosi per 100.000 persona-settimane<sup>2</sup> di osservazione</b>
settimane 0-18	32,0
settimane 19-52	2,3
settimane 53 e oltre	1,8

<sup>1</sup> Dati ricavati dai registri del Clozaril Patient Monitoring Service nel Regno Unito, periodo dal 1989 al 2001.

<sup>2</sup> Il valore persona-tempo è la somma delle unità individuali di tempo durante le quali i pazienti registrati sono stati esposti a clozapina prima di sviluppare agranulocitosi. Per esempio, 100.000 persona-settimane possono essere osservate in 1.000 pazienti nei registri per 100 settimane (100x1000 = 100.000), o in 200 pazienti nei registri per 500 settimane (200x500 = 100.000) prima di sviluppare agranulocitosi.

L'incidenza cumulativa di agranulocitosi ricavata dall'esperienza riportata nei registri del Clozaril Patient Monitoring Service nel Regno Unito (0 - 11,6 anni nel periodo dal 1989 al 2001) è pari allo 0,78%. La maggior parte dei casi (circa il 70%) si verifica entro le prime 18 settimane di trattamento.

### **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

Raramente, sono state segnalate alterata glicemia a digiuno e/o sviluppo o esacerbazione di diabete mellito durante il trattamento con clozapina. Molto raramente, casi di iperglicemia grave che talvolta hanno portato a chetoacidosi/coma iperosmolare sono stati osservati in pazienti trattati con clozapina che non avevano alcun precedente di iperglicemia. Dopo la sospensione della terapia, i livelli di glucosio si sono normalizzati nella maggior parte dei pazienti e in alcuni casi l'iperglicemia è ricomparsa una volta ripristinato il trattamento. Sebbene la maggior parte dei pazienti presentasse fattori di rischio per il diabete mellito non insulino-dipendente, l'iperglicemia è stata osservata anche in soggetti senza fattori di rischio noti (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

### **Patologie del sistema nervoso**

Le reazioni avverse più comunemente osservate sono sonnolenza/sedazione e capogiri.

Clozapina può causare alterazioni elettroencefalografiche, tra cui la comparsa di complessi punta-onda, riduce la soglia convulsiva in maniera dose-dipendente e può indurre spasmi mioclonici o convulsioni generalizzate. Questi sintomi si presentano in genere quando la dose viene aumentata rapidamente e in pazienti con epilessia preesistente. In tal caso, la dose deve essere ridotta e, se necessario, si deve iniziare un trattamento anticonvulsivante. Si deve evitare l'impiego di

carbamazepina per il suo potenziale effetto mielosoppressivo, mentre per gli altri farmaci anticonvulsivanti deve essere considerata la possibilità di un'interazione farmacocinetica. Raramente, nei pazienti trattati con clozapina, può verificarsi delirium.

Molto raramente sono stati segnalati casi di discinesia tardiva in pazienti in trattamento con clozapina cui erano stati somministrati altri antipsicotici. Nei pazienti in cui si era verificata discinesia tardiva con altri antipsicotici, si è osservato un miglioramento con clozapina.

### **Patologie cardiache**

Possono verificarsi tachicardia e ipotensione posturale, con o senza sincope, soprattutto durante le prime settimane di trattamento. La prevalenza e la gravità dell'ipotensione dipendono dalla velocità e dall'entità dell'incremento posologico. Sono stati segnalati con clozapina casi di collasso circolatorio in seguito a grave ipotensione, in particolare associati a una titolazione aggressiva, con possibili conseguenze serie di arresto cardiaco o respiratorio.

In una minoranza di pazienti trattati con clozapina, sono state osservate alterazioni elettrocardiografiche simili a quelle segnalate con altri antipsicotici (compresi la depressione del segmento S-T e lo schiacciamento o inversione delle onde T) che si sono normalizzate dopo la sospensione del trattamento con clozapina. Il significato clinico di tali alterazioni non è chiaro. Tuttavia, tali anomalie sono state osservate in pazienti affetti da miocardite, che deve pertanto essere tenuta in considerazione.

Sono stati segnalati casi isolati di aritmia cardiaca, pericardite/versamento pericardico e miocardite, alcuni dei quali con esiti fatali. La maggior parte dei casi di miocardite si è verificata entro i primi 2 mesi dall'inizio della terapia con clozapina. Le cardiomiopatie in genere si sono verificate a trattamento avanzato.

In alcuni casi le miocarditi (nel 14% circa) e le pericarditi/versamento pericardico sono state accompagnate da eosinofilia; non è noto tuttavia se l'eosinofilia sia un fattore predittivo affidabile di cardite.

I segni e i sintomi di miocardite o cardiomiopatia comprendono tachicardia persistente a riposo, palpitazioni, aritmie, dolori al torace e altri segni e sintomi di insufficienza cardiaca (es. sensazione inspiegabile di affaticamento, dispnea, tachipnea) o sintomi simili a quelli di infarto miocardico. Altri sintomi che possono essere presenti oltre quelli già citati sono i sintomi simil-influenzali.

E' noto che tra i pazienti psichiatrici, in trattamento o non con farmaci antipsicotici convenzionali, possono verificarsi morti improvvise senza spiegazione. Tali morti sono state osservate molto raramente tra i pazienti trattati con clozapina.

### **Patologie vascolari**

Sono stati segnalati rari casi di tromboembolia.

### **Patologie respiratorie**

Molto raramente sono stati segnalati casi di depressione o blocco respiratorio, con o senza collasso circolatorio (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### **Patologie gastrointestinali**

Stipsi e ipersalivazione sono state osservate molto frequentemente, e frequentemente nausea e vomito. Molto raramente può verificarsi ileo paralitico (vedere paragrafo 4.4). Raramente clozapina è stato associato a disfagia. In pazienti con disfagia o in seguito a sovradosaggio acuto può verificarsi aspirazione del cibo ingerito.

### **Patologie epatobiliari**

Sono stati segnalati aumenti transitori e asintomatici degli enzimi epatici e raramente epatite e ittero colestatico. Molto raramente sono stati riportati casi di necrosi epatica fulminante. In presenza di ittero, la terapia con clozapina deve essere sospesa (vedere paragrafo 4.4). Raramente si sono verificati casi di pancreatite acuta.

### **Patologie renali**

Sono stati osservati casi isolati di nefrite interstiziale acuta in associazione con clozapina.

### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Sono stati riportati molto raramente casi di priapismo.

### Patologie sistemiche

Sono stati segnalati casi di sindrome neurolettica maligna (SNM) in pazienti trattati con clozapina da solo o in associazione con litio o altre sostanze attive sul SNC.

Sono state segnalate reazioni acute dovute all'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

### Lista tabulata delle reazioni avverse:

La tabella sottostante (Tabella 4) riassume le reazioni avverse derivanti da segnalazioni spontanee e dagli studi clinici.

Tabella 4: Stima della frequenza degli eventi avversi correlati al trattamento, derivanti da segnalazioni spontanee e dagli studi clinici.

Le reazioni avverse sono suddivise per frequenza, utilizzando i seguenti parametri: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$ , a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$ , a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$ , a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non noto (non può essere stimato in base ai dati disponibili).

<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Non noto:	Sepsi*
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Comune:	Leucopenia/diminuzione della conta leucocitaria/ neutropenia, eosinofilia, leucocitosi
Non comune:	Agranulocitosi
Raro:	Anemia
Molto raro:	Trombocitopenia, trombocitemia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non noto:	Angioedema*, vasculite leucocitoclastica*
<b>Patologie endocrine</b>	
Non noto	Pseudofeocromocitoma*
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Comune:	Aumento di peso
Raro:	Diabete mellito, alterata tolleranza al glucosio
Molto raro:	Coma iperosmolare, chetoacidosi, iperglicemia severa, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comune:	Disartria,
Non comune:	Disfemia
Raro:	Agitazione, irrequietezza
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune:	Sonnolenza/sedazione, capogiri
Comune:	crisi convulsiva/convulsioni/ spasmi mioclonici, sintomi extrapiramidali, acatisia, tremore, rigidità, cefalea
Non comune:	Sindrome neurolettica maligna
Raro:	Confusione, delirio
Molto raro:	Discinesia tardiva, sintomi ossessivo-compulsivi
Non noto:	Sindrome colinergica (a seguito di interruzione brusca)*, variazioni dell'EEG*, pleurotono*
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Comune:	Visione offuscata

### **Patologie cardiache**

Molto comune:	Tachicardia
Comune:	Alterazioni ECG
Raro:	Collasso circolatorio, aritmie, miocardite, pericardite/ versamento pericardico
Molto raro:	Cardiomiopatia, arresto cardiaco
Non noto:	Infarto miocardico che può essere fatale*, dolore toracico/ angina pectoris*, fibrillazione atriale*, palpitazioni*, incompetenza della valvola mitrale associata a cardiomiopatia dovuta a clozapina,

### **Patologie vascolari**

Comune:	Sincope, ipotensione posturale, ipertensione
Raro:	Tromboembolia
Non noto:	Ipotensione*, tromboembolia venosa

### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

Raro:	Aspirazione del cibo ingerito, polmonite e infezione del tratto respiratorio inferiore che può essere fatale
Molto raro:	Depressione respiratoria/arresto respiratorio
Non noto:	Congestione nasale*

### **Patologie gastrointestinali**

Molto comune:	Stipsi, ipersalivazione
Comune:	Nausea, vomito, anoressia, secchezza delle fauci
Raro:	Disfagia
Molto raro:	Occlusione intestinale/ileo paralitico/fecaloma, ingrossa mento della ghiandola parotide
Non noto:	Diarrea*, dolore addominale/bruciore gastrico/dispepsia*, colite*

### **Patologie epatobiliari**

Comune:	Enzimi epatici elevati
Raro:	Pancreatite, epatite, ittero colestatico
Molto raro:	Necrosi epatica fulminante
Non noto:	Steatosi epatica*, necrosi epatica*, epatotossicità*, fibrosi epatica*, cirrosi epatica*, disordini epatici inclusi eventi epatici con conseguenze rischiose per la vita come lesione del fegato (epatica, colestatica e mista), insufficienza epatica che può essere fatale e trapianto di fegato*

### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Molto raro:	Reazione cutanea
Non noto:	Disturbo della pigmentazione*

### **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

Non noto:	Debolezza muscolare*, spasmi muscolari*, dolori musco- lari*, lupus eritematoso sistemico*
-----------	---

### **Disturbi renali ed urinari**

Comune:	Ritenzione urinaria, incontinenza urinaria
Molto raro:	Nefrite interstiziale
Non noto:	Insufficienza renale*, enuresi notturna*

### **Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali**

Non noto:	Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
-----------	--

### **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammilla**

Molto raro:	Priapismo
Non noto:	Eiaculazione retrograda*
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Ipertermia benigna, alterazioni della sudorazione/regolazione della temperatura, stanchezza, febbre
Molto raro:	Morte improvvisa inspiegabile
<b>Esami</b>	
Raro	CPK aumentata

\* reazioni avverse al farmaco derivate dall'esperienza post-marketing attraverso segnalazioni spontanee e casi clinici da letteratura

Sono stati osservati eventi molto rari di tachicardia ventricolare e prolungamento dell'intervallo QT che possono essere associati a torsioni di punta, sebbene non vi sia alcuna relazione causale conclusiva con l'uso di questo farmaco.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle sospette reazioni avverse che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### 4.9 Sovradosaggio

I casi di sovradosaggio acuto intenzionale o accidentale di clozapina dei quali è noto l'esito hanno evidenziato una mortalità del 12% circa. La maggior parte dei casi mortali erano associati a insufficienza cardiaca o a polmonite da aspirazione e si sono verificati a dosi superiori a 2.000 mg. Sono stati segnalati casi di pazienti che si sono ripresi dopo un'overdose superiore a 10.000 mg. Tuttavia, in alcuni soggetti adulti, soprattutto in quelli non precedentemente esposti a clozapina, l'ingestione di basse dosi pari a 400 mg ha provocato situazioni comatose con pericolo di vita e, in un caso, la morte. Nei bambini piccoli, l'assunzione di dosi comprese tra 50 e 200 mg ha portato a grave sedazione o coma, senza esiti letali.

#### Segni e sintomi

Sonnolenza, letargia, areflessia, coma, confusione, allucinazioni, agitazione, delirium, sintomi extrapiramidali, iperreflessia, convulsioni; ipersalivazione, midriasi, visione offuscata, termolabilità, ipotensione, collasso, tachicardia, aritmie cardiache, polmonite da aspirazione, dispnea, depressione o insufficienza respiratoria.

#### Trattamento

Non ci sono antidoti specifici per clozapina.

Lavanda gastrica e/o somministrazione di carbone attivo entro le prime 6 ore dall'ingestione del farmaco. La dialisi peritoneale e l'emodialisi non si sono rivelate efficaci. Trattamento sintomatico sotto monitoraggio continuo della funzionalità cardiaca, della respirazione, degli elettroliti e dell'equilibrio acido-base. L'uso di adrenalina deve essere evitato nel trattamento dell'ipotensione poiché esiste la possibilità di un effetto paradossale dell'adrenalina.

È necessaria una stretta sorveglianza medica per almeno 5 giorni, per la possibilità di insorgenza di reazioni tardive.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipsicotico: diazepine, ossazepine e tiazepine. Codice ATC: N05A H02

Meccanismo d'azione

Clozapina ha dimostrato di essere un antipsicotico diverso dagli antipsicotici classici.

Negli esperimenti farmacologici, il composto non induce catalessia né inibisce il comportamento stereotipato indotto da apomorfina o anfetamina. Ha solo una debole attività di blocco dei recettori dopaminergici D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> e D<sub>5</sub> ma mostra elevata potenza per il recettore D<sub>4</sub>.

#### Effetti farmacodinamici

Clozapina ha potenti effetti anti-alfa-adrenergici, anticolinergici, antistaminici, e di inibizione della reazione eccitatoria. È stato anche dimostrato che possiede proprietà antiserotoninergiche.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Clinicamente clozapina produce un rapido e marcato effetto sedativo ed esercita effetti antipsicotici in pazienti schizofrenici resistenti ad altri trattamenti farmacologici. In questi casi, clozapina si è dimostrata efficace nel ridurre sia i sintomi positivi sia i sintomi negativi della malattia schizofrenica, principalmente in studi clinici di breve durata. In uno studio clinico in aperto condotto su 319 pazienti resistenti al trattamento e trattati per 12 mesi, è stato osservato un miglioramento clinicamente significativo nel 37% dei pazienti entro la prima settimana di trattamento e in un ulteriore 44% entro la fine dei 12 mesi. Il miglioramento è stato definito come riduzione del 20% circa dal basale nella scala di valutazione *Brief Psychiatric Rating Scale Score*. È stato inoltre descritto un miglioramento di alcuni aspetti delle disfunzioni cognitive.

Rispetto ai classici antipsicotici, clozapina produce meno reazioni extrapiramidali maggiori quali distonia acuta, effetti indesiderati di tipo parkinsoniano e acatisia. Al contrario degli antipsicotici classici, clozapina provoca un aumento scarso o nullo di prolattina, evitando così eventi avversi quali per esempio ginecomastia, amenorrea, galattorrea e impotenza.

Una reazione avversa potenzialmente seria causata dal trattamento con clozapina è l'insorgenza di granulocitopenia e agranulocitosi, la cui incidenza è stimata rispettivamente intorno al 3% e allo 0,7%. Pertanto l'uso di clozapina deve essere limitato ai pazienti schizofrenici resistenti al trattamento o ai pazienti che presentano disturbi psicotici in corso di Malattia di Parkinson, dopo il fallimento di altre strategie terapeutiche (vedere paragrafo 4.1) e che possono essere sottoposti a regolari esami ematologici (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### **Assorbimento**

L'assorbimento di clozapina somministrato per via orale è del 90-95%; la velocità e l'entità dell'assorbimento non sono influenzate dall'assunzione di cibo.

Clozapina è soggetto a un moderato metabolismo di primo passaggio, che comporta una biodisponibilità assoluta del 50–60%.

#### **Distribuzione**

Allo stato stazionario, con due somministrazioni/die, il picco ematico si manifesta in media dopo 2,1 ore (range: 0,4-4,2 ore) e il volume di distribuzione è di 1,6 l/kg. Clozapina si lega per circa il 95% alle proteine plasmatiche.

#### **Biotrasformazione/metabolismo**

Clozapina è quasi completamente metabolizzata prima dell'escrezione dal CYP1A2 e dal CYP3A4, e in parte da CYP2C19 e CYP2D6. Dei principali metaboliti soltanto il metabolita demetilato è trovato risultato essere attivo. Le sue azioni farmacologiche assomigliano a quelle di clozapina, ma sono considerevolmente più deboli e di breve durata.

#### **Eliminazione**

La sua eliminazione è bifasica, con un'emivita terminale media di 12 ore (range: 6-26 ore). Dopo una dose singola di 75 mg l'emivita terminale media è di 7,9 ore; essa aumenta a 14,2 ore quando si raggiunge lo stato stazionario attraverso somministrazioni giornaliere di 75 mg per almeno 7 giorni.

Si sono rilevate soltanto tracce del farmaco immutato nelle urine e nelle feci, poiché circa il 50% della dose somministrata viene escreta come metabolita nelle urine ed il 30% nelle feci.

#### **Linearità/non-linearità**

Incrementi di dose da 37,5 a 75 e 150 mg in due somministrazioni giornaliere determinano, allo stato stazionario, incrementi lineari dose-proporzionali dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC), del picco e delle concentrazioni plasmatiche minime.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non hanno evidenziato alcun rischio particolare per l'uomo, in base agli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenico (per la tossicità riproduttiva, vedere paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra  
Povidone  
Talco  
Amido di mais  
Lattosio monoidrato  
Amido pregelatinizzato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Clozapina compresse è confezionata in blister di PVC/PVDC/alluminio.

I blister contengono 7, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 90, 100 e 300 compresse, in astucci di cartone litografato.

Le compresse di Clozapina sono anche disponibili in astucci di cartone litografato contenenti 50 compresse in blister perforati per unità di dose per uso ospedaliero – blister PVC/PVDC/ alluminio.

In aggiunta, Clozapina compresse è anche disponibile in flaconi HDPE contenenti 7, 14, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 90, 100, 250, 300, 500, 1000, 1500 e 2500 compresse, con chiusura a prova di bambino in polipropilene.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., Via Palermo 26/A – Parma

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

25 mg compresse 28 compresse	AIC N. 035390018
50 mg compresse 28 compresse	AIC N. 035390020
100 mg compresse 28 compresse	AIC N. 035390032
25 mg compresse 28 compresse in flacone HDPE	AIC N. 035390044
50 mg compresse 28 compresse in flacone HDPE	AIC N. 035390057
100 mg compresse 28 compresse in flacone HDPE	AIC N. 035390069

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE: 02/10/2002**

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**