

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clozapina Orion 25 mg compresse

Clozapina può causare agranulocitosi. Il suo uso deve essere limitato a pazienti:

- *affetti da schizofrenia, che non rispondono o non tollerano il trattamento con antipsicotici o affetti da psicosi nel corso della malattia di Parkinson in caso di fallimento con altri trattamenti (vedere paragrafo 4.1)*
- *che hanno inizialmente un normale quadro leucocitario (conta globuli bianchi $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9 /\text{L}$) e conta dei neutrofili $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9 /\text{L}$), e*
- *nei quali può essere effettuata regolarmente la conta dei globuli bianchi e la conta dei neutrofili secondo lo schema che segue: settimanalmente durante le prime 18 settimane di terapia e successivamente almeno ogni 4 settimane nel corso del trattamento. I controlli devono continuare durante il trattamento e per le 4 settimane dopo la fine del trattamento con Clozapina (vedere paragrafo 4.4).*

I medici che prescrivono Clozapina devono attenersi completamente alle misure di sicurezza richieste. Durante ogni consulto medico al paziente che riceve Clozapina deve essere ricordato di contattare immediatamente il medico qualora cominci a svilupparsi un qualsiasi tipo di infezione. Particolare attenzione deve essere prestata a sintomi simili a quelli influenzali quali febbre o mal di gola o altri segni di infezione che possono essere indicativi di neutropenia (vedere paragrafo 4.4).

Clozapina deve essere dispensata sotto stretto controllo medico in accordo alle raccomandazioni ufficiali (vedere paragrafo 4.4).

Miocardite

Clozapina è associata ad un aumento del rischio di miocardite che ha avuto, in rari casi, esito fatale. L'aumento del rischio di miocardite è maggiore nei primi due mesi di trattamento. Casi di cardiomiopatia con esito fatale sono stati riportati raramente (vedere paragrafo 4.4).

Miocardite o cardiomiopatia devono essere sospettati in pazienti che avvertono tachicardia persistente a riposo, specialmente nei primi due mesi di trattamento e/o palpitazioni, aritmie, dolore al torace e altri segni e sintomi di insufficienza cardiaca (es. immotivato senso di fatica, dispnea, tachipnea) o sintomi che somigliano all'infarto miocardico (vedere paragrafo 4.4).

Se si sospetta miocardite o cardiomiopatia, il trattamento con clozapina deve essere immediatamente interrotto ed il paziente deve essere urgentemente indirizzato ad un cardiologo (vedere paragrafo 4.4).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 25 mg di clozapina.

Eccipienti con effetti noti: 52,0 mg di lattosio monoidrato per ogni compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Compresse di colore giallo, forma ovale e convessa, con barra di frattura, lunghezza di 12 mm ed un diametro di 5 mm, codice ORN 110.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Schizofrenia resistente al trattamento

Clozapina è indicata nei pazienti schizofrenici che sono resistenti al trattamento e nei pazienti schizofrenici con gravi ed intrattabili reazioni avverse di tipo neurologico ad altri antipsicotici, inclusi quelli atipici.

La resistenza al trattamento è definita come mancanza di soddisfacente miglioramento clinico a fronte dell'uso di dosi adeguate di almeno due differenti antipsicotici, incluso un antipsicotico atipico, prescritti per un periodo di trattamento adeguato.

Psicosi nel corso della malattia di Parkinson

Clozapina è anche indicata in disturbi psicotici che si osservano nel corso della malattia di Parkinson, in caso di fallimento del trattamento standard.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio deve essere aggiustato individualmente. Per ogni paziente deve essere usata la minima dose efficace.

Per dosi non ottenibili/possibili con questo dosaggio, sono disponibili anche altri dosaggi di questo medicinale. Una cauta titolazione e un frazionamento della dose sono necessari per minimizzare i rischi di ipotensione, crisi convulsive e sedazione.

L'inizio del trattamento con clozapina deve essere limitato solo a quei pazienti con una conta leucocitaria $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9 /\text{L}$) e conta dei neutrofili $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9 /\text{L}$) comprese entro i normali limiti standard.

Un aggiustamento della dose è indicato nei pazienti in trattamento anche con altri farmaci che hanno interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche con clozapina, quali le benzodiazepine o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (vedere il paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

Clozapina è somministrata oralmente.

Passaggio da una precedente terapia con antipsicotici a clozapina

In generale si raccomanda di non somministrare clozapina in associazione con altri antipsicotici. Qualora la terapia con clozapina deve essere iniziata in un paziente già in trattamento con un antipsicotico orale, si raccomanda di sospendere prima quest'ultimo riducendone gradualmente la dose.

I dosaggi raccomandati sono i seguenti:

Pazienti schizofrenici resistenti al trattamento

Terapia iniziale

12,5 mg (metà compressa da 25 mg) una o due volte durante il primo giorno, seguita da una o due compresse da 25 mg durante il secondo giorno di trattamento. Se ben tollerata, la dose giornaliera può essere aumentata gradualmente di 25-50 mg allo scopo di raggiungere un livello di dose di 300 mg/die entro 2-3 settimane. Successivamente, se necessario, la dose giornaliera può essere incrementata ulteriormente di 50-100 mg ogni mezza settimana o preferibilmente a intervalli settimanali.

Intervallo della dose terapeutica

Nella maggior parte dei pazienti, l'efficacia antipsicotica di clozapina può essere ottenuta con la somministrazione di 200-450 mg/die in dosi frazionate. La dose totale giornaliera può essere suddivisa in modo non uniforme somministrando la maggior parte della dose prima di coricarsi. Per la dose di mantenimento vedere di seguito.

Dose massima

Per ottenere il completo beneficio terapeutico alcuni pazienti possono aver bisogno di dosi più elevate, in questi casi sono ammissibili aumenti prudenti della dose (non superando i 100 mg) fino a 900 mg/die. Deve essere tenuta presente la possibilità di un aumento delle reazioni avverse (in particolare convulsioni) che si verificano a dosi superiori ai 450 mg/die.

Dose di mantenimento

Dopo aver raggiunto il massimo beneficio terapeutico, molti pazienti possono essere efficacemente mantenuti con dosaggi inferiori. Si raccomanda quindi una cauta riduzione del dosaggio. Il trattamento deve essere mantenuto per almeno 6 mesi. Se la dose giornaliera non supera i 200 mg, una sola somministrazione giornaliera alla sera può essere appropriata.

Fine della terapia

Nel caso in cui si decida di sospendere la terapia con clozapina, si raccomanda una graduale riduzione della dose nell'arco di 1-2 settimane. Nel caso in cui sia necessario interrompere bruscamente il trattamento, il paziente dovrà essere seguito con attenzione per la comparsa di reazioni da sospensione (vedere paragrafo 4.4).

Ripresa della terapia

Nei pazienti che hanno interrotto la terapia per più di 2 giorni, il trattamento deve ricominciare con la dose di 12,5 mg (mezza compressa da 25 mg) somministrata una o due volte durante il primo giorno. Se questa dose è ben tollerata, è possibile raggiungere la posologia ottimale in tempi più brevi rispetto a quelli raccomandati per il trattamento iniziale. Comunque, nei pazienti che hanno presentato precedentemente arresto respiratorio o cardiaco con la dose iniziale (vedere paragrafo 4.4) ma per i quali si è poi raggiunta con successo una dose terapeutica, il dosaggio deve essere riaggiustato con estrema cautela.

Disturbi psicotici nel corso della malattia di Parkinson, in caso di fallimento della terapia standard

Terapia iniziale

La dose iniziale non deve superare 12,5 mg/die (mezza compressa da 25 mg), presa la sera. I successivi aumenti di dose devono essere incrementati di 12,5 mg, con un massimo di due incrementi a settimana fino ad un massimo di 50 mg, dose che non può essere raggiunta prima della fine della seconda settimana. La dose totale giornaliera deve essere somministrata preferibilmente come dose singola alla sera.

Intervallo della dose terapeutica

La dose media efficace generalmente è tra i 25 e 37,5 mg/die. Nel caso che il trattamento, per almeno una settimana, con una dose da 50 mg non fornisca una soddisfacente risposta terapeutica, il dosaggio può essere aumentato con cautela di 12,5 mg ogni settimana.

Dose massima

La dose di 50 mg/die deve essere superata solo in casi eccezionali, e la dose massima di 100 mg/die non deve essere mai superata.

Gli aumenti di dose devono essere limitati e rinviati se si verificano ipotensione ortostatica, eccessiva sedazione o confusione mentale. Bisogna tenere sotto controllo la pressione arteriosa durante le prime settimane di trattamento.

Dose di mantenimento

Quando si osserva completa remissione dei sintomi psicotici per almeno 2 settimane, è possibile se indicato, incrementare l'uso di farmaci anti Parkinson sulla base dello stato motorio. Se questo approccio si risolve nella ricomparsa dei sintomi psicotici, il dosaggio con clozapina può essere innalzato con incrementi di 12,5 mg a settimana fino ad un massimo di 100 mg/die, assunto in una o due dosi separate (vedi sopra).

Fine della terapia

Si raccomanda una riduzione graduale della dose di 12,5 mg alla volta per un periodo di almeno una settimana (preferibilmente due settimane).

Il trattamento deve essere interrotto immediatamente in caso di neutropenia o agranulocitosi come indicato nel paragrafo 4.4. In questo caso, un attento controllo psichiatrico del paziente è essenziale dal momento che i sintomi si possono ripresentare velocemente.

Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità epatica

I pazienti con compromissione della funzionalità epatica devono assumere clozapina con cautela e l'assunzione deve essere accompagnata dal controllo regolare dei valori di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi pediatrici. La sicurezza e l'efficacia di clozapina in bambini o adolescenti al di sotto dei 16 anni non sono state ancora stabilite. Il farmaco non deve pertanto essere usato in questa popolazione di pazienti sino a quando non saranno disponibili nuovi dati.

Pazienti di età uguale o superiore a 60 anni

Si raccomanda di iniziare il trattamento alla dose minima consigliata (il primo giorno 12,5 mg una volta al giorno) e di limitare i successivi incrementi a 25 mg/die.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Pazienti che non possono sottoporsi a regolari controlli ematologici
- Anamnesi di granulocitopenia/agranulocitosi tossica o idiosincrasica (con eccezione della granulocitopenia/agranulocitosi dovuta a precedente chemioterapia)
- Anamnesi di agranulocitosi indotta da clozapina
- Compromissione della funzionalità del midollo osseo
- Epilessia incontrollabile
- Psicosi alcolica e altre psicosi tossiche, intossicazione da farmaci, condizioni comatose
- Collasso circolatorio e/o depressione del Sistema Nervoso Centrale da qualsiasi causa
- Gravi disturbi renali o cardiaci (es. miocardite)
- Malattia epatica attiva associata a nausea, anoressia o ittero; malattia epatica progressiva, insufficienza epatica
- Ileo paralitico
- Il trattamento con clozapina non deve essere iniziato contemporaneamente ad altri farmaci dei quali è nota la capacità di causare agranulocitosi; si sconsiglia l'uso concomitante di antipsicotici depot.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Agranulocitosi

Clozapina può indurre agranulocitosi. L'incidenza di agranulocitosi e la frequenza dei casi fatali in seguito allo sviluppo di agranulocitosi sono diminuite significativamente da quando è stata istituita la conta leucocitaria e il monitoraggio dei neutrofili. Le misure precauzionali che seguono sono pertanto obbligatorie e devono essere effettuate in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

A causa dei rischi associati alla clozapina, il suo uso è limitato a pazienti nei quali la terapia è indicata come definito nel paragrafo 4.1 e:

- che hanno un normale quadro leucocitario iniziale di conta leucocitaria $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) e conta dei neutrofili $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$), e
- nei quali una regolare conta leucocitaria e la conta dei neutrofili può essere effettuata settimanalmente per le prime 18 settimane di terapia e almeno ogni 4 settimane nel corso del trattamento. Il monitoraggio deve continuare durante il corso del trattamento e successivamente per le 4 settimane dopo la fine della terapia con clozapina.

Prima di iniziare la terapia con clozapina i pazienti devono sottoporsi ad analisi del sangue (vedere agranulocitosi) ad una anamnesi e ad una visita medica. Pazienti con anamnesi di malattie cardiache o quadro cardiaco anormale alla visita medica, devono rivolgersi ad uno specialista per essere sottoposti ad altre indagini quali elettrocardiogramma, e il paziente deve essere trattato solo se i benefici attesi superano chiaramente i rischi (vedere paragrafo 4.3). Il medico curante deve valutare la possibilità di effettuare un elettrocardiogramma prima dell'inizio del trattamento.

I medici che prescrivono clozapina devono attenersi completamente alle misure di sicurezza richieste.

Prima di iniziare il trattamento il medico deve assicurarsi, al meglio delle sue conoscenze, che il paziente non ha precedentemente manifestato una reazione avversa ematologica alla clozapina che ha comportato l'interruzione del trattamento. La prescrizione non deve essere fatta per periodi più lunghi dell'intervallo tra due esami ematologici.

L'interruzione immediata del trattamento con clozapina è obbligatoria, se, in qualsiasi momento durante il trattamento con clozapina, la conta leucocitaria è minore di $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$) o la conta dei neutrofili è minore di $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$). Pazienti che hanno interrotto il trattamento con clozapina in conseguenza a una riduzione della conta leucocitaria o della conta dei neutrofili non devono essere ritrattati con clozapina.

Ad ogni visita medica al paziente che riceve clozapina deve essere ricordato di contattare immediatamente il medico curante al manifestarsi di qualsiasi tipo di infezione. Particolare attenzione deve essere prestata a sintomi simili a quelli influenzali quali febbre o mal di gola o altri sintomi di infezione, che possono essere indicativi di neutropenia. I pazienti e il personale che li ha in cura, devono essere informati che al presentarsi di uno qualsiasi di questi sintomi, essi devono sottoporsi immediatamente ad un esame ematologico per la conta delle cellule del sangue. Si consiglia ai medici che prescrivono clozapina di tenere un archivio degli esami ematologici dei pazienti e di prendere tutte le misure necessarie a impedire che questi pazienti vengano accidentalmente ritrattati in futuro.

Pazienti con un'anamnesi di disturbi primari al midollo osseo possono essere trattati con clozapina solo se i benefici attesi superano i rischi. Prima di iniziare il trattamento con clozapina questi pazienti devono essere attentamente controllati da un ematologo.

Monitoraggio della conta leucocitaria (WBC) e dei granulociti neutrofili (ANC)

La conta leucocitaria e la conta differenziale devono essere effettuate entro 10 giorni prima di iniziare il trattamento con clozapina per assicurarsi che solo i pazienti con normale conta leucocitaria e conta dei neutrofili (conta globuli bianchi $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) e conta dei neutrofili $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$)) riceveranno il farmaco. Dopo aver iniziato il trattamento con clozapina la conta leucocitaria e la conta dei neutrofili deve essere monitorata settimanalmente per le prime 18 settimane e successivamente almeno a intervalli di 4 settimane.

Il controllo deve continuare per tutta la durata del trattamento con clozapina e per 4 settimane dopo la sua completa interruzione o fino a che si sia verificato il recupero ematologico (vedere sotto Riduzione della conta leucocitaria e della conta dei neutrofili). Ad ogni visita medica al paziente deve essere ricordato di contattare immediatamente il medico curante qualora si manifesti una qualsiasi tipo di infezione, febbre, mal di gola o altri sintomi simil influenzali. Se si manifesta qualsiasi segno o sintomo di infezione, deve essere eseguita immediatamente la conta leucocitaria e quella differenziale.

Riduzione della conta leucocitaria e della conta dei neutrofili

Se, durante la terapia con clozapina, la conta leucocitaria scende 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 dei neutrofili scende al di sotto di valori compresi tra $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$) e $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$), è necessario effettuare una valutazione ematologica almeno due volte a settimana finché la conta leucocitaria e la conta

dei neutrofili del paziente non si stabilizzano rispettivamente entro un range di 3000-3500/mm³ (3,0-3,5x10⁹/L) e 1500-2000/mm³ (1,5-2,0x10⁹/L) o a valori superiori.

E' obbligatorio interrompere immediatamente il trattamento con clozapina se durante il trattamento la conta leucocitaria è inferiore a 3000/mm³ (3,0x10⁹/L) o la conta dei neutrofili è minore di 1500/mm³ (1,5x10⁹/L). In questi casi la conta leucocitaria e la conta differenziale delle cellule del sangue deve essere fatta giornalmente e i pazienti devono essere attentamente monitorati per sintomi simil influenzali o per altri sintomi indicativi di infezione. Si raccomanda di confermare i valori ematologici eseguendo due conte ematiche per due giorni consecutivi; comunque la somministrazione di clozapina deve essere interrotta dopo la prima conta.

Dopo l'interruzione della somministrazione di clozapina è necessario valutare il quadro ematologico fino a che non se ne osserva il recupero.

Tabella 1

Conta delle cellule ematiche		Azione richiesta
Conta leucocitaria/mm ³ (/L)	Conta dei neutrofili/mm ³ (/L)	
≥3500 (≥3,5x10 ⁹)	≥2000 (≥2,0x10 ⁹)	Continuare il trattamento con clozapina
≥3000-<3500 (≥3,0x10 ⁹ -<3,5x10 ⁹)	≥1500-≤ 2000 (≥1,5x10 ⁹ -<2,0x10 ⁹)	Continuare il trattamento con clozapina ed effettuare esami ematologici due volte a settimana finchè la conta si stabilizza o aumenta
<3000 (<3,0x10 ⁹)	<1500 (<1,5x10 ⁹)	Interrompere immediatamente il trattamento con clozapina, effettuare esami ematologici giornalmente fino alla risoluzione dell'anormalità nel quadro ematologico, controllare l'insorgenza di infezioni. Non ritrattare il paziente

Se il trattamento con clozapina è stato interrotto e si verifica un ulteriore calo nella conta leucocitaria sotto i 2000/mm³ (2x10⁹/L) o la conta dei neutrofili scende al di sotto di 1000/mm³(1,0x10⁹/L), è necessario che tale situazione sia gestita da un ematologo esperto.

Interruzione della terapia per cause ematologiche

Pazienti che hanno interrotto la terapia con clozapina in conseguenza della riduzione della conta leucocitaria o della conta dei neutrofili (vedi sopra) non devono essere ritrattati con clozapina.

Si incoraggiano i medici che prescrivono clozapina a tenere un archivio di tutti gli esami ematologici dei pazienti e di prendere tutte le misure necessarie a impedire che questi pazienti vengano ritrattati accidentalmente in futuro.

Interruzione della terapia per altre cause

Pazienti che sono stati trattati con clozapina per più di 18 settimane e hanno interrotto il trattamento da più di tre giorni ma meno di 4 settimane devono effettuare controlli settimanali per la conta leucocitaria e per la conta dei neutrofili per altre 6 settimane. Se non si verificano anomalie al quadro ematologico si possono effettuare controlli ad intervalli che non superino le 4 settimane. Se si è interrotto il trattamento con clozapina per 4 settimane o più, è necessario eseguire controlli settimanali nelle successive 18 settimane di trattamento e la dose deve essere riaggiustata (vedere paragrafo 4.2).

Altre precauzioni

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Eosinofilia

In caso di **eosinofilia**, se la conta degli eosinofili aumenta oltre 3000/mm³ (3,0x10⁹/L) si raccomanda di interrompere il trattamento con clozapina; la terapia deve essere ripresa soltanto dopo che la conta degli eosinofili è scesa sotto i 1000/mm³ (1,0x10⁹/L).

Trombocitopenia

In caso di **trombocitopenia**, si raccomanda l'interruzione del trattamento con clozapina se la conta delle piastrine scende sotto i 50000/ mm³ (50x10⁹/L).

Disturbi cardiovascolari

Ipotensione ortostatica, con o senza sincope, si può manifestare durante il trattamento con clozapina. Raramente il collasso può essere profondo e può essere accompagnato da arresto cardiaco e/o respiratorio. Tali eventi si manifestano con maggiore probabilità con l'uso concomitante di benzodiazepine o qualunque altro farmaco antipsicotico (vedere il paragrafo 4.5) e durante la fase iniziale di aggiustamento della dose quando l'innalzamento della dose è rapido; in casi molto rari tali eventi si manifestano perfino in seguito alla somministrazione della prima dose. Pertanto i pazienti che iniziano la terapia con clozapina richiedono uno stretto controllo medico. Durante la prima settimana di trattamento nei pazienti affetti dal morbo di Parkinson, è necessario un controllo della pressione sanguigna sia in posizione eretta che in posizione supina.

L'analisi dei dati di sicurezza suggerisce che l'uso di clozapina è associato ad un aumento del rischio di **miocardite** soprattutto, ma non limitato a questo periodo, durante i primi due mesi di trattamento. Alcuni casi di miocardite hanno avuto esito fatale.

Pericardite/versamento pericardico e cardiomiopatia sono state inoltre segnalate in associazione all'uso di clozapina; queste segnalazioni includono anche casi di morte.

Il sospetto di miocardite o cardiomiopatia deve insorgere per i pazienti che mostrano tachicardia persistente a riposo, specialmente nei primi due mesi di trattamento, e/o palpitazioni, aritmie, dolori al torace e altri segni e sintomi di insufficienza cardiaca (per esempio immotivato senso di fatica, dispnea, tachipnea), o sintomi che mimano l'infarto miocardico. In aggiunta a quelli sopra indicati altri sintomi che possono essere presenti includono i sintomi simil influenzali.

Se si sospetta miocardite o cardiomiopatia è necessario interrompere immediatamente il trattamento con clozapina e il paziente deve essere indirizzato urgentemente ad un cardiologo. Pazienti con miocardite o cardiomiopatia indotta da clozapina non devono essere ritrattati con clozapina.

Infarto del miocardio

In aggiunta, successivamente alla commercializzazione ci sono state alcune segnalazioni di **infarto del miocardio** che può essere fatale. La valutazione della correlazione di causalità è stata difficile nella maggioranza dei casi per la presenza di gravi malattie cardiache preesistenti e di verosimili cause alternative.

Prolungamento dell'intervallo QT

Come per altri antipsicotici, si consiglia di prestare particolare attenzione in pazienti con nota malattia cardiovascolare o storia familiare di **prolungamento dell'intervallo QT**.

Come per altri antipsicotici, si deve prestare particolare attenzione quando clozapina è prescritta con medicinali noti per aumentare l'intervallo QTc.

Eventi avversi cerebrovascolari

In studi clinici randomizzati controllati verso placebo condotti con alcuni antipsicotici atipici in pazienti con demenza, è stato osservato un aumento del rischio di **eventi avversi cerebrovascolari** di circa 3 volte. Non è noto il meccanismo alla base di questo aumento del rischio. Non si può escludere che il rischio aumenti anche con altri antipsicotici o altre popolazioni di pazienti. Clozapina deve essere usata con cautela in pazienti che presentino fattori di rischio per ictus.

Rischio di trombo embolia

Poiché clozapina può essere associata a **tromboembolia**, si deve evitare l'immobilizzazione dei pazienti.

Sono stati riportati casi di tromboembolia venosa (TEV) in associazione a farmaci antipsicotici. Poiché i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per la TEV, si devono identificare prima e durante il trattamento con clozapina tutti i possibili fattori di rischio per la TEV e adottare misure di prevenzione.

Crisi convulsive

Pazienti con una storia di epilessia devono essere controllati attentamente durante il trattamento con clozapina in quanto sono state riportate convulsioni correlate alla dose. In

questi casi la dose deve essere ridotta (vedere il paragrafo 4.2) e se necessario bisogna iniziare un trattamento anticonvulsivante.

Effetti anticolinergici

La clozapina esercita attività anticolinergica, che può portare a effetti indesiderati in tutto l'organismo. E' necessario un attento controllo in presenza di **ingrossamento della prostata e glaucoma ad angolo chiuso**. Probabilmente a causa delle sue proprietà anticolinergiche, la clozapina è stata associata a vari gradi di **compromissione della peristalsi intestinale, dalla costipazione all'ostruzione intestinale, fecaloma e ileo paralitico** (vedere paragrafo 4.8). In rare occasioni questi casi sono stati fatali. Bisogna prestare particolare attenzione nei pazienti che stanno ricevendo trattamenti concomitanti noti per causare costipazione (specialmente quelli con proprietà anticolinergiche come alcuni antipsicotici, antidepressivi e antiparkinson), hanno una anamnesi caratterizzata da disturbi al colon o anamnesi di interventi chirurgici nella parte inferiore dell'addome che possono peggiorare la situazione. E' di importanza vitale che la costipazione sia riconosciuta e trattata attivamente.

Febbre

Durante la terapia con clozapina i pazienti possono presentare **aumenti transitori della temperatura** al di sopra dei 38 °C, con un picco di incidenza entro le prime 3 settimane di trattamento. Questa febbre è generalmente benigna. A volte può essere associata ad un aumento o ad una diminuzione della conta leucocitaria. I pazienti con febbre devono essere attentamente controllati in modo da escludere la possibilità di una infezione di base o lo sviluppo di agranulocitosi. Se la febbre è alta bisogna considerare la possibilità che si tratti 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.

Alterazioni metaboliche

I farmaci antipsicotici atipici, incluso clozapina, sono stati associati ad alterazioni metaboliche che possono aumentare il rischio cardiovascolare/cerebrovascolare. Queste alterazioni metaboliche possono includere iperglicemia, dislipidemia e aumento di peso. Poichè i farmaci antipsicotici atipici possono produrre alterazioni metaboliche, ciascun farmaco nella classe ha il suo specifico profilo.

Iperglicemia

Casi di compromessa tolleranza al glucosio e/o sviluppo o peggioramento del diabete mellito sono stati riportati raramente durante il trattamento con clozapina. Un meccanismo per questa possibile associazione non è stato ancora determinato. In pazienti senza precedenti di iperglicemia sono stati riportati molto raramente casi di iperglicemia grave con chetoacidosi o coma iperosmolare, alcuni dei quali hanno avuto esito fatale. Quando sono stati disponibili dati di follow-up, nella maggior parte dei casi l'interruzione del trattamento con clozapina ha risolto la compromessa tolleranza al glucosio e la risomministrazione di clozapina ha determinato la sua ricomparsa. I pazienti con diagnosi certa di diabete mellito che vengono

avviati al trattamento con antipsicotici atipici, devono essere monitorati regolarmente per il peggioramento del controllo del glucosio. I pazienti con fattori di rischio per diabete mellito (es. obesità, storia familiare di diabete) che stanno per iniziare il trattamento con antipsicotici atipici devono effettuare un test a digiuno dei livelli di glucosio nel sangue all'inizio del trattamento e regolarmente durante il trattamento. I pazienti che presentano sintomi di iperglicemia durante il trattamento con antipsicotici atipici devono effettuare un test a digiuno dei livelli di glucosio nel sangue. In alcuni casi l'iperglicemia si risolve quando il trattamento con antipsicotici atipici è stato interrotto; tuttavia in alcuni pazienti è stato necessario proseguire il trattamento con antidiabetici nonostante l'interruzione del farmaco sospetto. L'interruzione del trattamento con clozapina deve essere presa in considerazione in pazienti per i quali il trattamento medico della iperglicemia ha fallito.

Dislipidemia

In pazienti trattati con antipsicotici atipici, incluso clozapina, sono state osservate alterazioni indesiderate dei livelli dei lipidi. Nei pazienti in trattamento con clozapina si raccomanda di effettuare un monitoraggio clinico, che deve comprendere valutazioni dei lipidi al basale e regolarmente nel follow-up.

Aumento di peso

In pazienti trattati con antipsicotici atipici, incluso clozapina, è stato osservato aumento di peso. Si raccomanda il monitoraggio clinico del peso.

Effetti rebound da interruzione della terapia

In seguito alla brusca interruzione di clozapina sono state riportate reazioni acute da sospensione pertanto è raccomandata una sospensione graduale. Nel caso in cui sia necessaria una brusca interruzione (es. a causa di leucopenia), il paziente deve essere attentamente osservato per la ricomparsa di sintomi psicotici e di sintomi correlati al rebound colinergico quali profusa sudorazione, mal di testa, nausea, vomito e diarrea.

Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità epatica

In caso di pazienti con malattie epatiche stabili preesistenti, clozapina può essere somministrata, ma è necessario un regolare monitoraggio della funzionalità epatica. Nei pazienti in cui si verificano, durante il trattamento con clozapina, sintomi di possibile **disfunzione epatica** quali nausea, vomito e/o anoressia, devono essere eseguiti i tests per la funzionalità epatica. Se l'innalzamento dei valori è clinicamente significativo (più di tre volte il range di normalità) o se si verificano sintomi di ittero, il trattamento con clozapina deve essere sospeso. Il trattamento può essere ripristinato (vedere "Ripresa della terapia" al paragrafo 4.2) solo quando i parametri della funzionalità epatica sono tornati alla normalità. In questi casi la funzione epatica deve essere monitorata molto attentamente dopo la ripresa del trattamento con clozapina.

Pazienti di età uguale o superiore a 60 anni

Nei pazienti di età uguale o superiore a 60 anni si raccomanda di iniziare il trattamento a più basse dosi (vedere il paragrafo 4.2).

Con il trattamento con clozapina può manifestarsi ipotensione ortostatica ed è stata riportata anche tachicardia, che può essere prolungata. I pazienti di età uguale o superiore a 60 anni, soprattutto quelli che hanno una compromessa funzionalità cardiovascolare, possono essere suscettibili a questi effetti.

I pazienti di età uguale o superiore a 60 anni possono anche essere particolarmente sensibili all'effetto anticolinergico della clozapina, come la ritenzione urinaria e la costipazione.

Aumento della mortalità in persone anziane con demenza

I dati ottenuti da due ampi studi osservazionali hanno evidenziato che le persone anziane con demenza trattate con antipsicotici presentano un piccolo aumento del rischio di morte rispetto a quelle non trattate. I dati disponibili non sono sufficienti a fornire una stima precisa dell'entità del rischio e la causa di questo aumento del rischio non è nota.

La clozapina non è approvata per il trattamento di disturbi comportamentali correlati alla demenza.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Controindicazioni all'uso concomitante di altri medicinali

Farmaci dei quali è nota la sostanziale potenzialità di deprimere la funzionalità del midollo osseo non devono essere somministrati contemporaneamente alla clozapina (vedere paragrafo 4.3).

Antipsicotici depot a lunga azione (che hanno un potenziale effetto mielosoppressivo) non devono essere usati contemporaneamente alla clozapina dal momento che questi non possono essere eliminati velocemente dall'organismo in situazioni che lo richiedano, per es. in caso di neutropenia (vedere paragrafo 4.3).

L'alcool non deve essere assunto contemporaneamente a clozapina a causa di un possibile potenziamento dell'effetto sedativo.

Precauzioni compreso l'aggiustamento della dose

La clozapina può aumentare gli effetti centrali dei farmaci deprimenti il SNC come i narcotici, gli antistaminici e le benzodiazepine. Particolare attenzione deve essere posta quando si inizia la terapia con clozapina in pazienti che stanno ricevendo benzodiazepine o qualsiasi altro farmaco psicotropico. Questi pazienti possono andare incontro ad un aumentato rischio di collasso circolatorio che in rare occasioni può essere profondo e può portare ad arresto cardiaco e/o respiratorio. Non è chiaro se il collasso cardiaco o respiratorio può essere prevenuto con l'aggiustamento della dose.

A causa della possibilità di effetti additivi, è essenziale esercitare prudenza nella somministrazione concomitante di farmaci che hanno proprietà anticolinergiche, ipotensive, o effetti depressivi sul sistema respiratorio.

Per le sue proprietà anti- α -adrenergiche, la clozapina può ridurre l'effetto ipertensivo della noradrenalina, o di altri agenti con predominante azione α -adrenergica e annullare l'effetto pressorio dell'adrenalina.

La concomitante somministrazione di farmaci noti per inibire l'attività di alcuni isoenzimi del citocromo P450 può aumentare i livelli di clozapina e può essere necessario ridurre la dose di clozapina per impedire gli effetti indesiderati. Questa riduzione è più importante per inibitori della CYP1A2 come la caffeina (Vedi sotto) e per gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina fluvoxamina. Alcuni degli altri inibitori della ricaptazione della serotonina come la fluoxetina, la paroxetina e, in misura minore, la sertralina sono inibitori della CYP2D6 e, di conseguenza è meno probabile che ci siano importanti interazioni farmacocinetiche con la clozapina. Similmente sono improbabili, sebbene siano stati riportati alcuni casi, le interazioni farmacocinetiche con inibitori della CYP3A4, come gli antimicotici azolici, la cimetidina, l'eritromicina e gli inibitori delle proteasi. Dato che la concentrazione plasmatica di clozapina è aumentata dall'assunzione di caffeina e diminuita all'incirca del 50% in seguito alla sua mancata assunzione per un periodo di 5 giorni, può essere necessario modificare il dosaggio della clozapina quando c'è un cambiamento nelle abitudini dell'assunzione di bevande contenenti caffeina. Nel caso si smetta di fumare improvvisamente la concentrazione di clozapina può aumentare, portando quindi ad un aumento degli effetti avversi.

Sono stati riportati casi di un'interazione tra citalopram e clozapina che possono incrementare il rischio di eventi avversi associati alla clozapina. La natura di questa interazione non è stata completamente chiarita.

La somministrazione contemporanea di farmaci noti per indurre gli enzimi del citocromo P450 può diminuire la concentrazione plasmatica della clozapina, portando ad una riduzione della sua efficacia. Farmaci noti per indurre l'attività degli enzimi del citocromo P450 e che hanno interazioni note con la clozapina comprendono, per esempio, carbamazepina (da non somministrare in associazione alla clozapina, a causa del suo potenziale mielosoppressivo) fenitoina e rifampicina. Gli induttori noti di CYP1A2 quali l'omeprazolo, possono portare a livelli ridotti di clozapina. Il potenziale per un'efficacia ridotta della clozapina deve essere considerato quando è utilizzata in combinazione con queste sostanze.

Altri farmaci

L'uso concomitante di litio o altri agenti attivi sul SNC può aumentare il rischio di sviluppo della sindrome neurolettica maligna (SNM).

Sono stati riportati casi rari ma gravi di convulsioni inclusi l'insorgenza di convulsioni in pazienti non epilettici, e isolati casi di delirio quando la clozapina è stata somministrata contemporaneamente all'acido valproico. Questi effetti sono possibilmente dovuti ad interazione farmacodinamica, con un meccanismo che non è stato chiarito.

E' richiesta attenzione per i pazienti che ricevono un trattamento concomitante con altri farmaci che sono inibitori o induttori degli isoenzimi del citocromo P450. Fino ad ora non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti con antidepressivi triciclici, fenotiazine e antiaritmici di tipo Ic, che sono noti legarsi al citocromo P450 2D6.

Come per altri antipsicotici è necessario usare cautela quando la clozapina viene prescritta con medicinali noti per aumentare l'intervallo QTc o che causano squilibrio elettrolitico.

Uno schema delle interazioni farmacologiche con clozapina ritenute le più importanti è fornito nella tabella 2 che segue. Questo elenco non è completo.

Tabella 2: Riferimento alle più comuni interazioni da farmaci con la Clozapina

Farmaco	Interazioni	Commenti
Deprimenti del midollo osseo (es. carbamazepina, cloranfenicolo) sulfonammidi (es. cotrimossazolo), analgesici pirazolonici (es. fenilbutazone), penicillamina, agenti citotossici e antipsicotici depot a lunga azione per via iniettiva	Interagisce aumentando il rischio e/o la gravità della soppressione del midollo osseo	La clozapina <u>non deve essere usata</u> contemporaneamente ad altri agenti che possiedono un ben noto potenziale depressivo sulla funzione del midollo osseo (vedere paragrafo 4.3).
Benzodiazepine	L'uso concomitante può aumentare il rischio di collasso circolatorio, che può portare ad arresto cardiaco e/o respiratorio	Anche se l'incidenza è rara, si raccomanda attenzione quando si somministrano contemporaneamente questi farmaci. Le segnalazioni suggeriscono che la depressione respiratoria e il collasso hanno una maggiore probabilità di presentarsi all'inizio di queste associazioni o quando la clozapina è in aggiunta a un regime di terapia in corso di benzodiazepine.
Anticolinergici	La clozapina potenzia l'azione di questi farmaci attraverso un'attività anticolinergica additiva	Tenere sotto controllo pazienti per effetti avversi di tipo anticolinergico es. costipazione, specialmente quando si usa per controllare ipersalivazione.
Antiipertensivi	La clozapina può potenziare gli effetti ipotensivi di questi farmaci a causa dei suoi effetti antagonisti sul simpatico	Bisogna fare attenzione se la clozapina è usata contemporaneamente ad agenti antiipertensivi. I pazienti devono essere avvisati sul rischio di ipotensione, specialmente durante il periodo iniziale di aggiustamento della dose.
Alcool, inibitori delle MAO, deprimenti del SNC, includendo narcotici e benzodiazepine	Potenziamento degli effetti centrali. Quando clozapina è somministrata con questi farmaci si ha un effetto additivo sulla depressione del SNC e interferenze	Bisogna fare attenzione se la clozapina è usata contemporaneamente a altri agenti attivi sul SNC. Avvisare i pazienti di possibili effetti sedativi

	sulla funzione cognitiva e motoria	additivi e avvertiteli di non guidare veicoli o utilizzare macchinari.
Farmaci fortemente legati alle proteine (es warfarin e digossina)	La clozapina può causare un aumento della concentrazione plasmatica di questi farmaci dovuta al loro spiazzamento dalle proteine plasmatiche.	I pazienti devono essere controllati per la comparsa di effetti indesiderati associati all'uso di questi farmaci e le dosi del farmaco che si lega alle proteine, se necessario, deve essere aggiustata.
Fenitoina	L'aggiunta della fenitoina durante il trattamento con clozapina può causare una riduzione della concentrazione plasmatica di clozapina.	Se si deve utilizzare la fenitoina il paziente deve essere strettamente controllato per un peggioramento o ricomparsa di sintomi psicotici.
Litio	L'uso concomitante può aumentare il rischio di sviluppo della sindrome neurolettica maligna (SNM)	Attenzione ai segni e sintomi della SNM.
Sostanze induttrici del CYP1A2 (es. omeprazolo)	L'uso concomitante può ridurre i livelli di clozapina	Il potenziale per un'efficacia ridotta della clozapina deve essere considerato.
Sostanze inibitrici del CYP1A2 (es. fluvoxamina, caffeina, ciprofloxacina)	L'uso concomitante può aumentare i livelli di clozapina	Potenziale aumento negli eventi avversi. E' richiesta attenzione anche nell'interruzione di medicinali concomitanti CYP1A2 inibitori poiché ci sarà una riduzione nei livelli di clozapina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Sono disponibili solo limitati dati clinici sull'esposizione a clozapina delle donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sul decorso della gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Si raccomanda cautela nel somministrare il farmaco in gravidanza.

I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici incluso Clozapina Orion durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono

state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati devono essere attentamente monitorati.

Allattamento

Studi su animali suggeriscono che la clozapina è escreta nel latte materno e ha un effetto sui lattanti; pertanto le donne che prendono clozapina non devono allattare al seno.

Fertilità

Quando si passa da altri farmaci antipsicotici alla clozapina è possibile un ritorno al normale ciclo mestruale. Le donne potenzialmente fertili devono assumere adeguate misure contraccettive.

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

Data la capacità di clozapina di indurre sedazione e ridurre la soglia delle convulsioni, bisogna evitare attività quali la guida di veicoli e l'uso di macchinari, specialmente durante le settimane iniziali di trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo degli eventi avversi di clozapina è prevedibile in massima parte dalle sue proprietà farmacologiche. Un'importante eccezione è la sua tendenza a causare agranulocitosi (vedere il paragrafo 4.4). A causa di questo rischio, il suo uso è limitato alla schizofrenia resistente al trattamento e alla psicosi che si manifesta nel morbo di Parkinson in caso di fallimento dei trattamenti standard. Sebbene i controlli ematologici siano una componente essenziale per il controllo del paziente che riceve clozapina, il medico deve essere consapevole di altre reazioni avverse rare ma gravi che possono essere diagnosticati nei primi stadi del trattamento solo dopo un'attenta osservazione e una anamnesi del paziente al fine di una prevenzione della morbilità o della mortalità.

Le più gravi reazioni avverse segnalate con clozapina sono agranulocitosi, crisi convulsive, effetti cardiovascolari e febbre (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti indesiderati più comuni sono sonnolenza/sedazione, capogiri, tachicardia, stipsi e ipersalivazione.

Dai risultati degli studi clinici emerge che una percentuale variabile di pazienti trattati con clozapina, (da 7,1 a 15,6 %) ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso, includendo solo quelli che possono essere ragionevolmente attribuiti a clozapina. Gli eventi più comuni considerati responsabili dell'interruzione sono stati leucopenia, sonnolenza, capogiri (vertigini escluse) e disturbi psicotici.

Sistema emolinfopoietico

Collegato all'uso di clozapina vi è il rischio di sviluppo di granulocitopenia e agranulocitosi. L'agranulocitosi può causare sepsi e può essere fatale, sebbene sia un evento generalmente reversibile alla sospensione del trattamento. Dal momento che è richiesta l'immediata

sospensione del trattamento per prevenire lo sviluppo di agranulocitosi potenzialmente fatale è obbligatorio il controllo della conta leucocitaria (vedere paragrafo 4.4). La tabella 3 che segue, riassume l'incidenza stimata di agranulocitosi in relazione ad ogni periodo di trattamento con clozapina.

Tabella 3: Stima dell'incidenza dell'agranulocitosi ¹⁾

Periodo di trattamento	Incidenza di agranulocitosi per 100000 persone - settimana ²⁾di osservazione
Settimane 0-18	32.0
Settimane 19-52	2.3
Settimane 53 e oltre	1.8

1) dati raccolti tra il 1989 e il 2001 dall' UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry

2) Persona - tempo rappresenta la somma delle unità di tempo individuali per le quali i pazienti presenti nell'archivio sono stati esposti a clozapina prima di manifestare agranulocitosi. Per esempio 100000 persone - settimana si può osservare in 1000 pazienti che erano nell'archivio per 100 settimane ($100 \times 1000 = 100000$), o 200 pazienti che erano nell'archivio per 500 settimane ($200 \times 500 = 100000$) prima di mostrare agranulocitosi.

L'incidenza cumulativa dei casi di agranulocitosi monitorata nel UK Clozaril Patient Monitoring Service (0-11.6 anni tra il 1989 e il 2001) è dello 0,78%. La maggior parte dei casi (all'incirca il 70%) si verifica entro le prime 18 settimane di trattamento.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Durante il trattamento con clozapina raramente si sono verificati compromissione della tolleranza al glucosio e/o sviluppo o peggioramento del diabete mellito. In pazienti senza precedenti di iperglicemia, trattati con clozapina, in occasioni molto rare è stata riportata iperglicemia grave, in alcuni casi sfociata in chetoacidosi/coma iperosmolare. Nella maggior parte dei pazienti i livelli di glucosio si sono normalizzati dopo la sospensione del trattamento con clozapina ed in alcuni casi l'iperglicemia si è ripresentata quando il trattamento è stato ripreso. Sebbene la maggior parte dei pazienti avevano fattori di rischio per diabete mellito non insulino dipendente, l'iperglicemia è stata anche documentata in pazienti senza fattori di rischio noti (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso

Gli eventi avversi molto frequenti osservati comprendono sonnolenza/sedazione, e vertigini. Clozapina può causare variazioni dell'EEG, inclusa la presenza di picchi e complessi ad onde. Diminuisce la soglia convulsiva in maniera dose dipendente e può indurre spasmi mioclonici o convulsioni generalizzate. Questi sintomi si manifestano con maggiore probabilità con il rapido aumento della dose e in pazienti con epilessia preesistente. In questi casi la dose deve essere ridotta e se necessario, bisogna iniziare un trattamento con anticonvulsivanti. La carbamazepina deve essere evitata per il suo potenziale effetto di deprimere la funzione del midollo osseo e con gli altri anticonvulsivanti bisogna considerare la possibilità che vi siano interazioni farmacocinetiche. In rari casi i pazienti trattati con clozapina possono manifestare delirio.

Molto raramente è stata riportata discinesia tardiva in pazienti trattati con clozapina ai quali erano stati somministrati altri agenti antipsicotici. Pazienti, nei quali si era sviluppata discinesia tardiva con altri agenti antipsicotici, sono migliorati con l'uso di clozapina.

Patologie cardiache

Possono manifestarsi tachicardia e ipotensione posturale con o senza sincope, soprattutto nelle settimane iniziali del trattamento. La prevalenza e la gravità dell'ipotensione è influenzata dalla frequenza e dalla grandezza degli aggiustamenti della dose. Con clozapina è stato riportato collasso circolatorio come risultato di profonda ipotensione, in particolare correlato ad un aggiustamento della dose aggressivo, con possibili conseguenze gravi di arresto cardiaco o polmonare.

Una parte minoritaria di pazienti trattati con clozapina ha variazioni dell'ECG simili a quelle che si hanno con altri farmaci antipsicotici, comprese la depressione del segmento S-T e l'appiattimento o l'inversione dell'onda T, che si normalizza dopo l'interruzione del trattamento con clozapina. Il significato clinico di questi cambiamenti non è chiaro. Comunque tali alterazioni sono state osservate in pazienti con miocardite, che pertanto devono essere tenuti in considerazione.

Sono stati riportati isolati casi di aritmie cardiache, pericardite/versamento pericardico e miocardite, alcune delle quali sono state fatali. La maggior parte dei casi di miocardite si hanno entro i primi 2 mesi di terapia con clozapina. La cardiomiopatia generalmente si manifesta più tardi nel corso del trattamento.

L'eosinofilia è stata riportata in associazione ad alcuni casi di miocardite (approssimativamente 14%) e di pericardite/versamento pericardico. Non è noto, comunque, se l'eosinofilia è un indice predittivo affidabile di cardite.

I segni e i sintomi di miocardite e cardiomiopatia comprendono tachicardia persistente a riposo, palpitazioni, aritmie, dolore al torace, e altri segni e sintomi di insufficienza cardiaca (per esempio immotivato senso di fatica, dispnea, tachipnea) o sintomi che somigliano all'infarto miocardico. Altri sintomi in aggiunta a quelli sopra indicati che possono essere presenti includono quelli simili a quelli influenzali.

Improvvisi ed inspiegabili morti sono note verificarsi tra pazienti psichiatriche che ricevono cure con antipsicotici convenzionali ma anche tra pazienti psichiatriche non trattate. Questi casi di morte sono stati riportati molto raramente in pazienti che ricevono clozapina.

Patologie vascolari

Sono stati riportati rari casi di tromboembolia.

Sistema respiratorio

Molto raramente si sono verificate depressione o arresto respiratorio, con o senza collasso circolatorio (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Apparato gastrointestinale

Molto frequentemente sono state osservate sia costipazione che ipersalivazione, e frequentemente nausea e vomito. Molto raramente può verificarsi ileo (vedere paragrafo 4.4).

Raramente il trattamento con clozapina può essere associato a disfagia. Può presentarsi aspirazione dell'alimento ingerito in pazienti che presentano disfagia o in conseguenza a sovradosaggio acuto.

Patologie epatobiliari

Possono verificarsi transitori asintomatici innalzamenti degli enzimi epatici e raramente epatite e ittero colestatico. Molto raramente sono state riportate necrosi epatiche fulminanti. Se si sviluppa ittero bisogna interrompere il trattamento con clozapina (vedere paragrafo 4.4). In rari casi è stata riportata pancreatite acuta.

Patologie renali

In associazione al trattamento con clozapina sono stati riportati casi isolati di nefrite interstiziale acuta.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Sono stati riportati casi molto rari di priapismo.

Patologie sistemiche

Sono stati riportati casi di sindrome neurolettica maligna (SNM) in pazienti che ricevevano clozapina o da sola o in associazione con litio o altri agenti attivi sul SNC. Sono state riportate reazioni acute da sospensione (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse:

La tabella che segue (Tabella 4) riassume le reazioni avverse raccolte dalle segnalazioni fatte spontaneamente e durante gli studi clinici.

Tabella 4: stima della frequenza degli eventi avversi associati al trattamento da segnalazioni spontanee e dagli studi clinici

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza con cui si manifestano, basandosi sulla seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Leucopenia/diminuzione della conta leucocitaria/neutropenia, eosinofilia,
Non comune	leucocitosi
Raro	Agranulocitosi
Molto raro	Anemia Trombocitopenia, trombocitemia

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune Raro Molto raro	Aumento di peso Ridotta tolleranza al glucosio, diabete mellito Chetoacidosi, coma iperosmolare, grave iperglicemia, aumento dei trigliceridi, ipercolesterolemia
Disturbi psichiatrici	
Comune Non comune Raro	Disartria Disfemia Irrequietezza, agitazione
Patologie del Sistema Nervoso	
Molto comune Comune Non comune Raro Molto raro Non nota	Sonnolenza/sedazione, capogiri Cefalea, tremore, rigidità, acatisia, sintomi extrapiramidali, crisi epilettiche/convulsioni/spasmi mioclonici Sindrome neurolettica maligna Confusione, delirio Discinesia tardiva, sintomi ossessivo-compulsivi Sindrome colinergica (dopo brusca interruzione del trattamento)*, alterazioni elettroencefalografiche*
Patologie dell'occhio	
Comune	Visione annebbiata
Patologie cardiache	
Molto comune Comune Raro Molto raro Non nota	Tachicardia Variazioni dell'ECG Collasso circolatorio, aritmie (incluse aritmie ventricolari VF, VT), miocarditi, pericardite/versamento pericardico Cardiomiopatia, arresto cardiaco Infarto del miocardio che può risultare fatale*, dolore toracico/angina pectoris*
Patologie vascolari	
Comune Raro Non nota	Ipertensione, ipotensione posturale, sincope Tromboembolia Tromboembolia venosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro	Aspirazione del cibo ingerito, infezione polmonare e infezione del tratto respiratorio

Molto raro Non nota	inferiore che può essere fatale Depressione respiratoria/arresto respiratorio Congestione nasale*
Patologie gastrointestinali	
Molto comune Comune Raro Molto raro Non nota	Costipazione, ipersalivazione Nausea, vomito, anoressia, secchezza delle fauci Disfagia Ingrossamento della ghiandola parotide, ostruzione intestinale/ileo paralitico/fecaloma Diarrea*, fastidio addominale/bruciore di stomaco/dispepsia*
Patologie epatobiliari	
Comune Raro Molto raro	Innalzamento degli enzimi epatici Epatite, ittero colestatico, pancreatite Necrosi epatica fulminante
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto raro	Reazioni cutanee
Patologie del sistema muscoloscheletrico	
Non nota	Debolezza muscolare*, spasmi muscolari*, dolore muscolare*
Patologie renali e urinarie	
Comune Molto raro Non nota	Incontinenza urinaria, ritenzione urinaria Nefrite interstiziale Insufficienza renale*, enuresi notturna*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Molto raro	Priapismo
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	
Non nota	Sindrome da astinenza neonatale (Vedi paragrafo 4.6).
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune Molto raro	Stanchezza, febbre, ipertermia benigna, disturbi nella sudorazione/nella regolazione della temperatura Morte improvvisa ed inspiegabile

Esami diagnostici	
Raro	Aumento del CPK

* Reazioni avverse che derivano dall'esperienza post-marketing tramite segnalazioni spontanee e casi pubblicati in letteratura

Sono stati osservati casi molto rari di tachicardia ventricolare e prolungamento del tratto QT che possono essere associate a torsioni di punta sebbene non ci sia alcuna relazione causale conclusiva con l'uso di questo medicinale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette 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: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Nei casi di intossicazione acuta accidentale o intenzionale da clozapina, per i quali sono disponibili informazioni sull'esito, la mortalità fino ad ora è di circa 12%. La maggior parte delle morti sono associate all'insufficienza cardiaca o polmonite ab ingestis e si sono verificate a dosi superiori ai 2000 mg.

Sono stati riportati casi di pazienti che hanno recuperato in seguito ad una overdose superiore ai 10000 mg. Comunque, in qualche individuo adulto, primi fra tutti quelli non precedentemente esposti a clozapina, già l'assunzione di una dose di 400 mg porta a condizioni di coma con pericolo di vita, e in un caso, alla morte. Nei bambini, l'assunzione di dosi da 50 a 200 mg porta ad una forte sedazione o coma senza esito fatale.

Segni e sintomi

Sonnolenza, letargia, ariflessia, coma, confusione, allucinazioni, agitazione, delirio, sintomi extrapiramidali, iperreflessia, convulsioni; ipersalivazione, midriasi, visione annebbiata, termolabilità; ipotensione, collasso, tachicardia, aritmie cardiache; polmonite ab ingestis, dispnea, depressione respiratoria 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. Dialisi peritoneale ed emodialisi è improbabile che siano efficaci. Trattamento sintomatico, sotto continuo monitoraggio cardiaco, controllo della respirazione, controllo del bilancio elettrolitico e acido-base. L'uso di adrenalina deve essere evitato nel trattamento dell'ipotensione a causa della possibilità che si verifichi "una inversione degli effetti della adrenalina".

E' necessario uno stretto controllo medico per almeno 5 giorni a causa della possibilità di reazioni ritardate.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprieta' farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipsicotici; diazepine, oxazepine e tiazepine.
Codice ATC: N05AH02.

E' stato dimostrato che clozapina è un farmaco antipsicotico che differisce dagli antipsicotici classici.

Nella prove farmacologiche, il composto non provoca catalessi o inibisce comportamenti stereotipati indotti da apomorfina o anfetamina. Ha soltanto una debole attività di blocco sul recettore della dopamina a livello dei recettori D₁, D₂, D₃ e D₅ ma mostra un'alta attività sul recettore D₄ associata a potenti effetti anti- α -adrenergici, anticolinergici, antistaminici e effetti inibitori sullo stato eccitativo ed è stato inoltre dimostrato che possiede proprietà antiserotoninergiche.

Clinicamente la clozapina produce una sedazione rapida e marcata ed esercita effetti antipsicotici nei pazienti schizofrenici che sono resistenti agli altri trattamenti. In questi casi, soprattutto in studi clinici eseguiti a breve termine la clozapina si è dimostrata efficace nel ridurre sia i sintomi schizofrenici positivi sia quelli negativi.

In uno studio clinico in aperto eseguito su 319 pazienti resistenti al trattamento, trattati per 12 mesi, è stato osservato un rilevante miglioramento clinico 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 una riduzione di circa il 20% del valore di partenza sulla base del Brief Psychiatric Rating Scale Score. Inoltre è stato descritto un miglioramento in alcuni aspetti delle disfunzioni cognitive.

Confrontata con antipsicotici classici, la clozapina produce un numero minore di reazioni extrapiramidali maggiori come distonia acuta, effetti avversi simili a quelli dovuti al morbo di Parkinson e acatisia. Al contrario degli antipsicotici classici, la clozapina produce scarsi o assenti aumenti di prolattina, evitando così effetti avversi come ginecomastia, amenorrea, galattorrea e impotenza. Reazioni avverse potenzialmente gravi causate dalla terapia con clozapina sono la granulocitopenia e l'agranulocitosi che si manifestano rispettivamente con un'incidenza stimata del 3% e dello 0,7%. Alla luce di questo rischio l'uso di clozapina deve essere limitato a pazienti che sono resistenti al trattamento o pazienti con psicosi in corso di morbo di Parkinson quando altre strategie di trattamento hanno fallito (vedere paragrafo 4.1) nei quali può essere effettuato regolarmente l'esame del sangue (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento per via orale di clozapina va dal 90% al 95%; né la velocità né l'entità dell'assorbimento sono influenzate dal cibo.

Distribuzione

La clozapina subisce un modesto metabolismo di primo passaggio, che comporta una biodisponibilità assoluta del 50 - 60%. Allo stato stazionario, quando è somministrato due volte al giorno, il picco plasmatico si manifesta in media dopo 2,1 ore (intervallo: da 0,4 a 4,2 ore), e il volume di distribuzione è di 1,6 l/Kg. La clozapina è legata alle proteine plasmatiche per circa il 95%.

Biotrasformazione

Clozapina è quasi completamente metabolizzato prima dell'escrezione. Dei suoi principali metaboliti solo uno, il demetil metabolita, si è dimostrato attivo. La sua attività farmacologica è simile a quella della clozapina, ma è considerevolmente più debole e di minor durata.

Eliminazione

La sua eliminazione è bifasica, con un'emivita media di eliminazione di 12 ore (intervallo: dalle 6 alle 26 ore). Dopo la somministrazione di una dose singola di 75 mg l'emivita media è stata di 7,9 ore; è aumentato a 14,2 ore quando sono state raggiunte le condizioni di stato stazionario somministrando una dose di 75 mg per almeno 7 giorni. Nelle urine e nelle feci sono state trovate soltanto tracce di farmaco immodificato, approssimativamente il 50% della dose somministrata viene escreto come metabolita nelle urine e il 30% nelle feci.

Linearità/Non-linearità

Dosi crescenti di 37,5, 75 e 150 mg in due somministrazioni giornaliere determinano, allo stato stazionario, incrementi lineari dose-dipendenti 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 rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno (per la tossicità riproduttiva vedere paragrafo 4.6)

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra, lattosio monoidrato, magnesio stearato, amido di mais, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, povidone.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene ad alta densità con tappo a vite in polietilene ad alta densità
28, 30 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7.TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo – Finlandia.

Concessionario per la vendita: Orion Pharma S.r.l. – Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Clozapina Orion 25 mg compresse – 28 compresse da 25 mg AIC n. 035136062

Clozapina Orion 25 mg compresse – 30 compresse da 25 mg AIC n. 035136047

Clozapina Orion 25 mg compresse – 100 compresse da 25 mg AIC n. 035136035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

24 marzo 2003/30 giugno 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clozapina Orion 100 mg compresse

Clozapina può causare agranulocitosi. Il suo uso deve essere limitato a pazienti:

- *affetti da schizofrenia, che non rispondono o non tollerano il trattamento con antipsicotici o affetti da psicosi nel corso della malattia di Parkinson in caso di fallimento con altri trattamenti (vedere paragrafo 4.1)*
- *che hanno inizialmente un normale quadro leucocitario (conta globuli bianchi $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9 /\text{L}$) e conta dei neutrofili $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9 /\text{L}$), e*
- *nei quali può essere effettuata regolarmente la conta dei globuli bianchi e la conta dei neutrofili secondo lo schema che segue: settimanalmente durante le prime 18 settimane di terapia e successivamente almeno ogni 4 settimane nel corso del trattamento. I controlli devono continuare durante il trattamento e per le 4 settimane dopo la fine del trattamento con Clozapina (vedere paragrafo 4.4).*

I medici che prescrivono Clozapina devono attenersi completamente alle misure di sicurezza richieste. Durante ogni consulto medico al paziente che riceve Clozapina deve essere ricordato di contattare immediatamente il medico qualora cominci a svilupparsi un qualsiasi tipo di infezione. Particolare attenzione deve essere prestata a sintomi simili a quelli influenzali quali febbre o mal di gola o altri segni di infezione che possono essere indicativi di neutropenia (vedere paragrafo 4.4).

Clozapina deve essere dispensata sotto stretto controllo medico in accordo alle raccomandazioni ufficiali (vedere paragrafo 4.4).

Miocardite

Clozapina è associata ad un aumento del rischio di miocardite che ha avuto, in rari casi, esito fatale. L'aumento del rischio di miocardite è maggiore nei primi due mesi di trattamento. Casi di cardiomiopatia con esito fatale sono stati riportati raramente (vedere paragrafo 4.4).

Miocardite o cardiomiopatia devono essere sospettati in pazienti che avvertono tachicardia persistente a riposo, specialmente nei primi due mesi di trattamento e/o palpitazioni, aritmie, dolore al torace e altri segni e sintomi di insufficienza cardiaca (es. immotivato senso di fatica, dispnea, tachipnea) o sintomi che somigliano all'infarto miocardico (vedere paragrafo 4.4).

Se si sospetta miocardite o cardiomiopatia, il trattamento con clozapina deve essere immediatamente interrotto ed il paziente deve essere urgentemente indirizzato ad un

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 100 mg di clozapina.

Eccipienti con effetti noti: 50,0 mg di lattosio monoidrato per ogni compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Compresse di colore giallo, forma rotonda e piatta, contrassegnate con il codice ORN 111 ed un diametro di 9 mm.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Schizofrenia resistente al trattamento

Clozapina è indicata nei pazienti schizofrenici che sono resistenti al trattamento e nei pazienti schizofrenici con gravi ed intrattabili reazioni avverse di tipo neurologico ad altri antipsicotici, inclusi quelli atipici.

La resistenza al trattamento è definita come mancanza di soddisfacente miglioramento clinico a fronte dell'uso di dosi adeguate di almeno due differenti antipsicotici, incluso un antipsicotico atipico, prescritti per un periodo di trattamento adeguato.

Psicosi nel corso della malattia di Parkinson

Clozapina è anche indicata in disturbi psicotici che si osservano nel corso della malattia di Parkinson, in caso di fallimento del trattamento standard.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio deve essere aggiustato individualmente. Per ogni paziente deve essere usata la minima dose efficace.

Per dosi non ottenibili/possibili con questo dosaggio, sono disponibili anche altri dosaggi di questo medicinale. Una cauta titolazione e un frazionamento della dose sono necessari per minimizzare i rischi di ipotensione, crisi convulsive e sedazione.

L'inizio del trattamento con clozapina deve essere limitato solo a quei pazienti con una conta leucocitaria $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) e conta dei neutrofili $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$) comprese entro i normali limiti standard.

Un aggiustamento della dose è indicato nei pazienti in trattamento anche con altri farmaci che hanno interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche con clozapina, quali le benzodiazepine o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (vedere il paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

Clozapina è somministrata oralmente.

Passaggio da una precedente terapia con antipsicotici a clozapina

In generale si raccomanda di non somministrare clozapina in associazione con altri antipsicotici. Qualora la terapia con clozapina deve essere iniziata in un paziente già in trattamento con un antipsicotico orale, si raccomanda di sospendere prima quest'ultimo riducendone gradualmente la dose.

I dosaggi raccomandati sono i seguenti:

Pazienti schizofrenici resistenti al trattamento

Terapia iniziale

12,5 mg (metà compressa da 25 mg) una o due volte durante il primo giorno, seguita da una o due compresse da 25 mg durante il secondo giorno di trattamento. Se ben tollerata, la dose giornaliera può essere aumentata gradualmente di 25-50 mg allo scopo di raggiungere un livello di dose di 300 mg/die entro 2-3 settimane. Successivamente, se necessario, la dose giornaliera può essere incrementata ulteriormente di 50-100 mg ogni mezza settimana o preferibilmente a intervalli settimanali.

Intervallo della dose terapeutica

Nella maggior parte dei pazienti, l'efficacia antipsicotica di clozapina può essere ottenuta con la somministrazione di 200-450 mg/die in dosi frazionate. La dose totale giornaliera può essere suddivisa in modo non uniforme somministrando la maggior parte della dose prima di coricarsi. Per la dose di mantenimento vedere di seguito.

Dose massima

Per ottenere il completo beneficio terapeutico alcuni pazienti possono aver bisogno di dosi più elevate, in questi casi sono ammissibili aumenti prudenti della dose (non superando i 100 mg) fino a 900 mg/die. Deve essere tenuta presente la possibilità di un aumento delle reazioni avverse (in particolare convulsioni) che si verificano a dosi superiori ai 450 mg/die.

Dose di mantenimento

Dopo aver raggiunto il massimo beneficio terapeutico, molti pazienti possono essere efficacemente mantenuti con dosaggi inferiori. Si raccomanda quindi una cauta riduzione del dosaggio. Il trattamento deve essere mantenuto per almeno 6 mesi. Se la dose giornaliera non supera i 200 mg, una sola somministrazione giornaliera alla sera può essere appropriata.

Fine della terapia

Nel caso in cui si decida di sospendere la terapia con clozapina, si raccomanda una graduale riduzione della dose nell'arco di 1-2 settimane. Nel caso in cui sia necessario interrompere bruscamente il trattamento, il paziente dovrà essere seguito con attenzione per la comparsa di reazioni da sospensione (vedere paragrafo 4.4).

Ripresa della terapia

Nei pazienti che hanno interrotto la terapia per più di 2 giorni, il trattamento deve ricominciare con la dose di 12,5 mg (mezza compressa da 25 mg) somministrata una o due volte durante il primo giorno. Se questa dose è ben tollerata, è possibile raggiungere la posologia ottimale in tempi più brevi rispetto a quelli raccomandati per il trattamento iniziale.

Comunque, nei pazienti che hanno presentato precedentemente arresto respiratorio o cardiaco con la dose iniziale (vedere paragrafo 4.4) ma per i quali si è poi raggiunta con successo una dose terapeutica, il dosaggio deve essere riaggiustato con estrema cautela.

Disturbi psicotici nel corso della malattia di Parkinson, in caso di fallimento della terapia standard

Terapia iniziale

La dose iniziale non deve superare 12,5 mg/die (mezza compressa da 25 mg), presa la sera. I successivi aumenti di dose devono essere incrementati di 12,5 mg, con un massimo di due incrementi a settimana fino ad un massimo di 50 mg, dose che non può essere raggiunta prima della fine della seconda settimana. La dose totale giornaliera deve essere somministrata preferibilmente come dose singola alla sera.

Intervallo della dose terapeutica

La dose media efficace generalmente è tra i 25 e 37,5 mg/die. Nel caso che il trattamento, per almeno una settimana, con una dose da 50 mg non fornisca una soddisfacente risposta terapeutica, il dosaggio può essere aumentato con cautela di 12,5 mg ogni settimana.

Dose massima

La dose di 50 mg/die deve essere superata solo in casi eccezionali, e la dose massima di 100 mg/die non deve essere mai superata.

Gli aumenti di dose devono essere limitati e rinviati se si verificano ipotensione ortostatica, eccessiva sedazione o confusione mentale. Bisogna tenere sotto controllo la pressione arteriosa durante le prime settimane di trattamento.

Dose di mantenimento

Quando si osserva completa remissione dei sintomi psicotici per almeno 2 settimane, è possibile se indicato, incrementare l'uso di farmaci anti Parkinson sulla base dello stato motorio. Se questo approccio si risolve nella ricomparsa dei sintomi psicotici, il dosaggio con clozapina può essere innalzato con incrementi di 12,5 mg a settimana fino ad un massimo di 100 mg/die, assunto in una o due dosi separate (vedi sopra).

Fine della terapia

Si raccomanda una riduzione graduale della dose di 12,5 mg alla volta per un periodo di almeno una settimana (preferibilmente due settimane).

Il trattamento deve essere interrotto immediatamente in caso di neutropenia o agranulocitosi come indicato nel paragrafo 4.4. In questo caso, un attento controllo psichiatrico del paziente è essenziale dal momento che i sintomi si possono ripresentare velocemente.

Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità epatica

I pazienti con compromissione della funzionalità epatica devono assumere clozapina con cautela e l'assunzione deve essere accompagnata dal controllo regolare dei valori di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi pediatrici. La sicurezza e l'efficacia di clozapina in bambini o adolescenti al di sotto dei 16 anni non sono state ancora stabilite. Il farmaco non deve pertanto essere usato in questa popolazione di pazienti sino a quando non saranno disponibili nuovi dati.

Pazienti di età uguale o superiore a 60 anni

Si raccomanda di iniziare il trattamento alla dose minima consigliata (il primo giorno 12,5 mg una volta al giorno) e di limitare i successivi incrementi a 25 mg/die.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Pazienti che non possono sottoporsi a regolari controlli ematologici
- Anamnesi di granulocitopenia/agranulocitosi tossica o idiosincrasica (con eccezione della granulocitopenia/agranulocitosi dovuta a precedente chemioterapia)
- Anamnesi di agranulocitosi indotta da clozapina
- Compromissione della funzionalità del midollo osseo
- Epilessia incontrollabile
- Psicosi alcolica e altre psicosi tossiche, intossicazione da farmaci, condizioni comatose
- Collasso circolatorio e/o depressione del Sistema Nervoso Centrale da qualsiasi causa
- Gravi disturbi renali o cardiaci (es. miocardite)
- Malattia epatica attiva associata a nausea, anoressia o ittero; malattia epatica progressiva, insufficienza epatica
- Ileo paralitico
- Il trattamento con clozapina non deve essere iniziato contemporaneamente ad altri farmaci dei quali è nota la capacità di causare agranulocitosi; si sconsiglia l'uso concomitante di antipsicotici depot.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Agranulocitosi

Clozapina può indurre agranulocitosi. L'incidenza di agranulocitosi e la frequenza dei casi fatali in seguito allo sviluppo di agranulocitosi sono diminuite significativamente da quando è stata istituita la conta leucocitaria e il monitoraggio dei neutrofili. Le misure precauzionali che seguono sono pertanto obbligatorie e devono essere effettuate in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

A causa dei rischi associati alla clozapina, il suo uso è limitato a pazienti nei quali la terapia è indicata come definito nel paragrafo 4.1 e:

- che hanno un normale quadro leucocitario iniziale di conta leucocitaria $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) e conta dei neutrofili $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$), e
- nei quali una regolare conta leucocitaria e la conta dei neutrofili può essere effettuata settimanalmente per le prime 18 settimane di terapia e almeno ogni 4 settimane nel corso del trattamento. Il monitoraggio deve continuare durante il corso del trattamento e successivamente per le 4 settimane dopo la fine della terapia con clozapina.

Prima di iniziare la terapia con clozapina i pazienti devono sottoporsi ad analisi del sangue (vedere agranulocitosi) ad una anamnesi e ad una visita medica. Pazienti con anamnesi di malattie cardiache o quadro cardiaco anormale alla visita medica, devono rivolgersi ad uno specialista per essere sottoposti ad altre indagini quali elettrocardiogramma, e il paziente deve essere trattato solo se i benefici attesi superano chiaramente i rischi (vedere paragrafo 4.3). Il medico curante deve valutare la possibilità di effettuare un elettrocardiogramma prima dell'inizio del trattamento.

I medici che prescrivono clozapina devono attenersi completamente alle misure di sicurezza richieste.

Prima di iniziare il trattamento il medico deve assicurarsi, al meglio delle sue conoscenze, che il paziente non ha precedentemente manifestato una reazione avversa ematologica alla clozapina che ha comportato l'interruzione del trattamento. La prescrizione non deve essere fatta per periodi più lunghi dell'intervallo tra due esami ematologici.

L'interruzione immediata del trattamento con clozapina è obbligatoria, se, in qualsiasi momento durante il trattamento con clozapina, la conta leucocitaria è minore di $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$) o la conta dei neutrofili è minore di $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$). Pazienti che hanno interrotto il trattamento con clozapina in conseguenza a una riduzione della conta leucocitaria o della conta dei neutrofili non devono essere ritrattati con clozapina.

Ad ogni visita medica al paziente che riceve clozapina deve essere ricordato di contattare immediatamente il medico curante al manifestarsi di qualsiasi tipo di infezione. Particolare attenzione deve essere prestata a sintomi simili a quelli influenzali quali febbre o mal di gola o altri sintomi di infezione, che possono essere indicativi di neutropenia. I pazienti e il personale che li ha in cura, devono essere informati che al presentarsi di uno qualsiasi di questi sintomi, essi devono sottoporsi immediatamente ad un esame ematologico per la conta delle cellule del sangue. Si consiglia ai medici che prescrivono clozapina di tenere un archivio degli esami ematologici dei pazienti e di prendere tutte le misure necessarie a impedire che questi pazienti vengano accidentalmente ritrattati in futuro.

Pazienti con un'anamnesi di disturbi primari al midollo osseo possono essere trattati con clozapina solo se i benefici attesi superano i rischi. Prima di iniziare il trattamento con clozapina questi pazienti devono essere attentamente controllati da un ematologo.

I pazienti che hanno una bassa conta leucocitaria dovuta a neutropenia benigna su base etnica devono essere tenuti sotto particolare controllo e possono iniziare il trattamento con clozapina con il consenso di un ematologo.

Monitoraggio della conta leucocitaria (WBC) e dei granulociti neutrofili (ANC)

La conta leucocitaria e la conta differenziale devono essere effettuate entro 10 giorni prima di iniziare il trattamento con clozapina per assicurarsi che solo i pazienti con normale conta leucocitaria e conta dei neutrofili (conta globuli bianchi $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) e conta dei neutrofili $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$)) riceveranno il farmaco. Dopo aver iniziato il trattamento con clozapina la conta leucocitaria e la conta dei neutrofili deve essere monitorata settimanalmente per le prime 18 settimane e successivamente almeno a intervalli di 4 settimane.

Il controllo deve continuare per tutta la durata del trattamento con clozapina e per 4 settimane dopo la sua completa interruzione o fino a che si sia verificato il recupero ematologico (vedere sotto Riduzione della conta leucocitaria e della conta dei neutrofili). Ad ogni visita medica al paziente deve essere ricordato di contattare immediatamente il medico curante qualora si manifesti una qualsiasi tipo di infezione, febbre, mal di gola o altri sintomi simil influenzali. Se si manifesta qualsiasi segno o sintomo di infezione, deve essere eseguita immediatamente la conta leucocitaria e quella differenziale.

Riduzione della conta leucocitaria e della conta dei neutrofili

Se, durante la terapia con clozapina, la conta leucocitaria scende 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 dei neutrofili scende al di sotto di valori compresi tra $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$) e $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$), è necessario effettuare una valutazione ematologica almeno due volte a settimana finché la conta leucocitaria e la conta dei neutrofili del paziente non si stabilizzano rispettivamente entro un range di $3000-3500/\text{mm}^3$ ($3,0-3,5 \times 10^9/\text{L}$) e $1500-2000/\text{mm}^3$ ($1,5-2,0 \times 10^9/\text{L}$) o a valori superiori.

E' obbligatorio interrompere immediatamente il trattamento con clozapina se durante il trattamento la conta leucocitaria è inferiore a $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$) o la conta dei neutrofili è minore di $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$). In questi casi la conta leucocitaria e la conta differenziale delle cellule del sangue deve essere fatta giornalmente e i pazienti devono essere attentamente monitorati per sintomi simil influenzali o per altri sintomi indicativi di infezione. Si raccomanda di confermare i valori ematologici eseguendo due conte ematiche per due giorni consecutivi; comunque la somministrazione di clozapina deve essere interrotta dopo la prima conta.

Dopo l'interruzione della somministrazione di clozapina è necessario valutare il quadro ematologico fino a che non se ne osserva il recupero.

Tabella 1

Conta delle cellule ematiche		Azione richiesta
Conta leucocitaria/ $\text{mm}^3(\text{L})$	Conta dei neutrofili/ $\text{mm}^3(\text{L})$	
≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)	Continuare il trattamento con clozapina
≥ 3000 - <3500 ($\geq 3,0 \times 10^9$ - $<3,5 \times 10^9$)	≥ 1500 - ≤ 2000 ($\geq 1,5 \times 10^9$ - $<2,0 \times 10^9$)	Continuare il trattamento con clozapina ed effettuare esami ematologici due volte a settimana finché la conta si stabilizza o aumenta
<3000 ($<3,0 \times 10^9$)	<1500 ($<1,5 \times 10^9$)	Interrompere immediatamente il trattamento con clozapina, effettuare esami ematologici giornalmente fino alla risoluzione dell'anormalità nel quadro ematologico, controllare l'insorgenza di infezioni. Non ritrattare il paziente

Se il trattamento con clozapina è stato interrotto e si verifica un ulteriore calo nella conta leucocitaria sotto i $2000/\text{mm}^3$ ($2 \times 10^9/\text{L}$) o la conta dei neutrofili scende al di sotto di $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$), è necessario che tale situazione sia gestita da un ematologo esperto.

Interruzione della terapia per cause ematologiche

Pazienti che hanno interrotto la terapia con clozapina in conseguenza della riduzione della conta leucocitaria o della conta dei neutrofili (vedi sopra) non devono essere ritrattati con clozapina.

Si incoraggiano i medici che prescrivono clozapina a tenere un archivio di tutti gli esami ematologici dei pazienti e di prendere tutte le misure necessarie a impedire che questi pazienti vengano ritrattati accidentalmente in futuro.

Interruzione della terapia per altre cause

Pazienti che sono stati trattati con clozapina per più di 18 settimane e hanno interrotto il trattamento da più di tre giorni ma meno di 4 settimane devono effettuare controlli settimanali per la conta leucocitaria e per la conta dei neutrofili per altre 6 settimane. Se non si verificano anomalie al quadro ematologico si possono effettuare controlli ad intervalli che non superino le 4 settimane. Se si è interrotto il trattamento con clozapina per 4 settimane o più, è necessario eseguire controlli settimanali nelle successive 18 settimane di trattamento e la dose deve essere riaggiustata (vedere paragrafo 4.2).

Altre precauzioni

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale

Eosinofilia

In caso di **eosinofilia**, se la conta degli eosinofili aumenta oltre $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$) si raccomanda di interrompere il trattamento con clozapina; la terapia deve essere ripresa soltanto 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 **trombocitopenia**, si raccomanda l'interruzione del trattamento con clozapina se la conta delle piastrine scende sotto i $50000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{L}$).

Disturbi cardiovascolari

Ipotensione ortostatica, con o senza sincope, si può manifestare durante il trattamento con clozapina. Raramente il collasso può essere profondo e può essere accompagnato da arresto cardiaco e/o respiratorio. Tali eventi si manifestano con maggiore probabilità con l'uso concomitante di benzodiazepine o qualunque altro farmaco antipsicotico (vedere il paragrafo 4.5) e durante la fase iniziale di aggiustamento della dose quando l'innalzamento della dose è rapido; in casi molto rari tali eventi si manifestano perfino in seguito alla somministrazione della prima dose. Pertanto i pazienti che iniziano la terapia con clozapina richiedono uno stretto controllo medico. Durante la prima settimana di trattamento nei pazienti affetti dal morbo di Parkinson, è necessario un controllo della pressione sanguigna sia in posizione eretta che in posizione supina.

L'analisi dei dati di sicurezza suggerisce che l'uso di clozapina è associato ad un aumento del rischio di **miocardite** soprattutto, ma non limitato a questo periodo, durante i primi due mesi di trattamento. Alcuni casi di miocardite hanno avuto esito fatale.

Pericardite/versamento pericardico e cardiomiopatia sono state inoltre segnalate in associazione all'uso di clozapina; queste segnalazioni includono anche casi di morte.

Il sospetto di miocardite o cardiomiopatia deve insorgere per i pazienti che mostrano tachicardia persistente a riposo, specialmente nei primi due mesi di trattamento, e/o palpitazioni, aritmie, dolori al torace e altri segni e sintomi di insufficienza cardiaca (per esempio immotivato senso di fatica, dispnea, tachipnea), o sintomi che mimano l'infarto miocardico. In aggiunta a quelli sopra indicati altri sintomi che possono essere presenti includono i sintomi simil influenzali.

Se si sospetta miocardite o cardiomiopatia è necessario interrompere immediatamente il trattamento con clozapina e il paziente deve essere indirizzato urgentemente ad un cardiologo. Pazienti con miocardite o cardiomiopatia indotta da clozapina non devono essere ritrattati con clozapina.

Infarto del miocardio

In aggiunta, successivamente alla commercializzazione ci sono state alcune segnalazioni di **infarto del miocardio** che può essere fatale. La valutazione della correlazione di causalità è stata difficile nella maggioranza dei casi per la presenza di gravi malattie cardiache preesistenti e di verosimili cause alternative.

Prolungamento dell'intervallo QT

Come per altri antipsicotici, si consiglia di prestare particolare attenzione in pazienti con nota malattia cardiovascolare o storia familiare di **prolungamento dell'intervallo QT**.

Come per altri antipsicotici, si deve prestare particolare attenzione quando clozapina è prescritta con medicinali noti per aumentare l'intervallo QTc.

Eventi avversi cerebrovascolari

In studi clinici randomizzati controllati verso placebo condotti con alcuni antipsicotici atipici in pazienti con demenza, è stato osservato un aumento del rischio di **eventi avversi cerebrovascolari** di circa 3 volte. Non è noto il meccanismo alla base di questo aumento del rischio. Non si può escludere che il rischio aumenti anche con altri antipsicotici o altre popolazioni di pazienti. Clozapina deve essere usata con cautela in pazienti che presentino fattori di rischio per ictus.

Rischio di trombo embolia

Poichè clozapina può essere associata a **tromboembolia**, si deve evitare l'immobilizzazione dei pazienti.

Sono stati riportati casi di tromboembolia venosa (TEV) in associazione a farmaci antipsicotici. Poichè i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per la TEV, si devono identificare prima e durante il trattamento con clozapina tutti i possibili fattori di rischio per la TEV e adottare misure di prevenzione.

Crisi convulsive

Pazienti con una storia di epilessia devono essere controllati attentamente durante il trattamento con clozapina in quanto sono state riportate convulsioni correlate alla dose. In questi casi la dose deve essere ridotta (vedere il paragrafo 4.2) e se necessario bisogna iniziare un trattamento anticonvulsivante.

Effetti anticolinergici

La clozapina esercita attività anticolinergica, che può portare a effetti indesiderati in tutto l'organismo. E' necessario un attento controllo in presenza di **ingrossamento della prostata e glaucoma ad angolo chiuso**. Probabilmente a causa delle sue proprietà anticolinergiche, la clozapina è stata associata a vari gradi di **compromissione della peristalsi intestinale**, dalla **costipazione all'ostruzione intestinale, fecaloma e ileo paralitico** (vedere paragrafo 4.8). In rare occasioni questi casi sono stati fatali. Bisogna prestare particolare attenzione nei pazienti che stanno ricevendo trattamenti concomitanti noti per causare costipazione (specialmente quelli con proprietà anticolinergiche come alcuni antipsicotici, antidepressivi e antiparkinson), hanno una anamnesi caratterizzata da disturbi al colon o anamnesi di interventi chirurgici nella parte inferiore dell'addome che possono peggiorare la situazione. E' di importanza vitale che la costipazione sia riconosciuta e trattata attivamente.

Febbre

Durante la terapia con clozapina i pazienti possono presentare **aumenti transitori della temperatura** al di sopra dei 38 °C, con un picco di incidenza entro le prime 3 settimane di trattamento. Questa febbre è generalmente benigna. A volte può essere associata ad un aumento o ad una diminuzione della conta leucocitaria. I pazienti con febbre devono essere attentamente controllati in modo da escludere la possibilità di una infezione di base o lo sviluppo di agranulocitosi. Se la febbre è alta bisogna considerare la possibilità che si tratti 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.

Alterazioni metaboliche

I farmaci antipsicotici atipici, incluso clozapina, sono stati associati ad alterazioni metaboliche che possono aumentare il rischio cardiovascolare/cerebrovascolare. Queste alterazioni metaboliche possono includere iperglicemia, dislipidemia e aumento di peso. Poiché i farmaci antipsicotici atipici possono produrre alterazioni metaboliche, ciascun farmaco nella classe ha il suo specifico profilo.

Iperglicemia

Casi di compromessa tolleranza al glucosio e/o sviluppo o peggioramento del diabete mellito sono stati riportati raramente durante il trattamento con clozapina. Un meccanismo per questa possibile associazione non è stato ancora determinato. In pazienti senza precedenti di iperglicemia sono stati riportati molto raramente casi di iperglicemia grave con chetoacidosi o coma iperosmolare, alcuni dei quali hanno avuto esito fatale. Quando sono stati disponibili dati di follow-up, nella maggior parte dei casi l'interruzione del trattamento con clozapina ha

risolto la compromessa tolleranza al glucosio e la risomministrazione di clozapina ha determinato la sua ricomparsa. I pazienti con diagnosi certa di diabete mellito che vengono avviati al trattamento con antipsicotici atipici, devono essere monitorati regolarmente per il peggioramento del controllo del glucosio. I pazienti con fattori di rischio per diabete mellito (es. obesità, storia familiare di diabete) che stanno per iniziare il trattamento con antipsicotici atipici devono effettuare un test a digiuno dei livelli di glucosio nel sangue all'inizio del trattamento e regolarmente durante il trattamento. I pazienti che presentano sintomi di iperglicemia durante il trattamento con antipsicotici atipici devono effettuare un test a digiuno dei livelli di glucosio nel sangue. In alcuni casi l'iperglicemia si risolta quando il trattamento con antipsicotici atipici è stato interrotto; tuttavia in alcuni pazienti è stato necessario proseguire il trattamento con antidiabetici nonostante l'interruzione del farmaco sospetto. L'interruzione del trattamento con clozapina deve essere preso in considerazione in pazienti per i quali il trattamento medico della iperglicemia ha fallito.

Dislipidemia

In pazienti trattati con antipsicotici atipici, incluso clozapina, sono state osservate alterazioni indesiderate dei livelli dei lipidi. Nei pazienti in trattamento con clozapina si raccomanda di effettuare un monitoraggio clinico, che deve comprendere valutazioni dei lipidi al basale e regolarmente nel follow-up.

Aumento di peso

In pazienti trattati con antipsicotici atipici, incluso clozapina, è stato osservato aumento di peso. Si raccomanda il monitoraggio clinico del peso.

Effetti rebound da interruzione della terapia

In seguito alla brusca interruzione di clozapina sono state riportate reazioni acute da sospensione pertanto è raccomandata una sospensione graduale. Nel caso in cui sia necessaria una brusca interruzione (es. a causa di leucopenia), il paziente deve essere attentamente osservato per la ricomparsa di sintomi psicotici e di sintomi correlati al rebound colinergico quali profusa sudorazione, mal di testa, nausea, vomito e diarrea.

Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità epatica

In caso di pazienti con malattie epatiche stabili preesistenti, clozapina può essere somministrata, ma è necessario un regolare monitoraggio della funzionalità epatica. Nei pazienti in cui si verificano, durante il trattamento con clozapina, sintomi di possibile **disfunzione epatica** quali nausea, vomito e/o anoressia, devono essere eseguiti i tests per la funzionalità epatica. Se l'innalzamento dei valori è clinicamente significativo (più di tre volte il range di normalità) o se si verificano sintomi di ittero, il trattamento con clozapina deve essere sospeso. Il trattamento può essere ripristinato (vedere "Ripresa della terapia" al paragrafo 4.2) solo quando i parametri della funzionalità epatica sono tornati alla normalità. In questi casi la

funzione epatica deve essere monitorata molto attentamente dopo la ripresa del trattamento con clozapina.

Pazienti di età uguale o superiore a 60 anni

Nei pazienti di età uguale o superiore a 60 anni si raccomanda di iniziare il trattamento a più basse dosi (vedere il paragrafo 4.2).

Con il trattamento con clozapina può manifestarsi ipotensione ortostatica ed è stata riportata anche tachicardia, che può essere prolungata. I pazienti di età uguale o superiore a 60 anni, soprattutto quelli che hanno una compromessa funzionalità cardiovascolare, possono essere suscettibili a questi effetti.

I pazienti di età uguale o superiore a 60 anni possono anche essere particolarmente sensibili all'effetto anticolinergico della clozapina, come la ritenzione urinaria e la costipazione.

Aumento della mortalità in persone anziane con demenza

I dati ottenuti da due ampi studi osservazionali hanno evidenziato che le persone anziane con demenza trattate con antipsicotici presentano un piccolo aumento del rischio di morte rispetto a quelle non trattate. I dati disponibili non sono sufficienti a fornire una stima precisa dell'entità del rischio e la causa di questo aumento del rischio non è nota.

La clozapina non è approvata per il trattamento di disturbi comportamentali correlati alla demenza.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Controindicazioni all'uso concomitante di altri medicinali

Farmaci dei quali è nota la sostanziale potenzialità di deprimere la funzionalità del midollo osseo non devono essere somministrati contemporaneamente alla clozapina (vedere paragrafo 4.3).

Antipsicotici depot a lunga azione (che hanno un potenziale effetto mielosoppressivo) non devono essere usati contemporaneamente alla clozapina dal momento che questi non possono essere eliminati velocemente dall'organismo in situazioni che lo richiedano, per es. in caso di neutropenia (vedere paragrafo 4.3).

L'alcool non deve essere assunto contemporaneamente a clozapina a causa di un possibile potenziamento dell'effetto sedativo.

Precauzioni compreso l'aggiustamento della dose

La clozapina può aumentare gli effetti centrali dei farmaci deprimenti il SNC come i narcotici, gli antistaminici e le benzodiazepine. Particolare attenzione deve essere posta quando si inizia la terapia con clozapina in pazienti che stanno ricevendo benzodiazepine o qualsiasi altro farmaco psicotropico. Questi pazienti possono andare incontro ad un aumentato rischio di collasso circolatorio che in rare occasioni può essere profondo e può portare ad arresto cardiaco e/o respiratorio. Non è chiaro se il collasso cardiaco o respiratorio può essere prevenuto con l'aggiustamento della dose.

A causa della possibilità di effetti additivi, è essenziale esercitare prudenza nella somministrazione concomitante di farmaci che hanno proprietà anticolinergiche, ipotensive, o effetti depressivi sul sistema respiratorio.

Per le sue proprietà anti- α -adrenergiche, la clozapina può ridurre l'effetto ipertensivo della noradrenalina, o di altri agenti con predominante azione α -adrenergica e annullare l'effetto pressorio dell'adrenalina.

La concomitante somministrazione di farmaci noti per inibire l'attività di alcuni isoenzimi del citocromo P450 può aumentare i livelli di clozapina e può essere necessario ridurre le dosi di clozapina per impedire gli effetti indesiderati. Questa riduzione è più importante per inibitori della CYP1A2 come la caffeina (Vedi sotto) e per gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina fluvoxamina. Alcuni degli altri inibitori della ricaptazione della serotonina come la fluoxetina, la paroxetina e, in misura minore, la sertralina sono inibitori della CYP2D6 e, di conseguenza è meno probabile che ci siano importanti interazioni farmacocinetiche con la clozapina. Similmente sono improbabili, sebbene siano stati riportati alcuni casi, le interazioni farmacocinetiche con inibitori della CYP3A4, come gli antimicotici azolici, la cimetidina, l'eritromicina e gli inibitori delle proteasi. Dato che la concentrazione plasmatica di clozapina è aumentata dall'assunzione di caffeina e diminuita all'incirca del 50% in seguito alla sua mancata assunzione per un periodo di 5 giorni, può essere necessario modificare il dosaggio della clozapina quando c'è un cambiamento nelle abitudini dell'assunzione di bevande contenenti caffeina. Nel caso si smetta di fumare improvvisamente la concentrazione di clozapina può aumentare, portando quindi ad un aumento degli effetti avversi.

Sono stati riportati casi di un'interazione tra citalopram e clozapina che possono incrementare il rischio di eventi avversi associati alla clozapina. La natura di questa interazione non è stata completamente chiarita.

La somministrazione contemporanea di farmaci noti per indurre gli enzimi del citocromo P450 può diminuire la concentrazione plasmatica della clozapina, portando ad una riduzione della sua efficacia. Farmaci noti per indurre l'attività degli enzimi del citocromo P450 e che hanno interazioni note con la clozapina comprendono, per esempio, carbamazepina (da non somministrare in associazione alla clozapina, a causa del suo potenziale mielosoppressivo) fenitoina e rifampicina. Gli induttori noti di CYP1A2 quali l'omeprazolo, possono portare a livelli ridotti di clozapina. Il potenziale per un'efficacia ridotta della clozapina deve essere considerato quando è utilizzata in combinazione con queste sostanze.

Altri farmaci

L'uso concomitante di litio o altri agenti attivi sul SNC può aumentare il rischio di sviluppo della sindrome neurolettica maligna (SNM).

Sono stati riportati casi rari ma gravi di convulsioni inclusi l'insorgenza di convulsioni in pazienti non epilettici, e isolati casi di delirio quando la clozapina è stata somministrata contemporaneamente all'acido valproico. Questi effetti sono possibilmente dovuti ad interazione farmacodinamica, con un meccanismo che non è stato chiarito.

E' richiesta attenzione per i pazienti che ricevono un trattamento concomitante con altri farmaci che sono inibitori o induttori degli isoenzimi del citocromo P450. Fino ad ora non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti con antidepressivi triciclici, fenotiazine e antiaritmici di tipo Ic, che sono noti legarsi al citocromo P450 2D6.

Come per altri antipsicotici è necessario usare cautela quando la clozapina viene prescritta con medicinali noti per aumentare l'intervallo QTc o che causano squilibrio elettrolitico. Uno schema delle interazioni farmacologiche con clozapina ritenute le più importanti è fornito nella tabella 2 che segue. Questo elenco non è completo.

Tabella 2: Riferimento alle più comuni interazioni da farmaci con la Clozapina

Farmaco	Interazioni	Commenti
Deprimenti del midollo osseo (es. carbamazepina, cloranfenicolo) sulfonammidi (es. cotrimossazolo), analgesici pirazolonici (es. fenilbutazone), penicillamina, agenti citotossici e antipsicotici depot a lunga azione per via iniettiva	Interagisce aumentando il rischio e/o la gravità della soppressione del midollo osseo	La clozapina <u>non deve essere usata</u> contemporaneamente ad altri agenti che possiedono un ben noto potenziale soppressivo sulla funzione del midollo osseo (vedere paragrafo 4.3).
Benzodiazepine	L'uso concomitante può aumentare il rischio di collasso circolatorio, che può portare ad arresto cardiaco e/o respiratorio	Anche se l'incidenza è rara, si raccomanda attenzione quando si somministrano contemporaneamente questi farmaci. Le segnalazioni suggeriscono che la depressione respiratoria e il collasso hanno una maggiore probabilità di presentarsi all'inizio di queste associazioni o quando la clozapina è in aggiunta a un regime di terapia in corso di benzodiazepine.
Anticolinergici	La clozapina potenzia l'azione di questi farmaci attraverso un'attività anticolinergica additiva	Tenere sotto controllo pazienti per effetti avversi di tipo anticolinergico es. costipazione, specialmente quando si usa per controllare ipersalivazione.
Antiipertensivi	La clozapina può potenziare gli effetti ipotensivi di questi farmaci a causa dei suoi effetti antagonisti sul simpatico.	Bisogna fare attenzione se la clozapina è usata contemporaneamente ad agenti antiipertensivi. I pazienti devono essere avvisati sul rischio di ipotensione, specialmente durante il periodo iniziale di aggiustamento della dose.
Alcool, inibitori delle MAO, deprimenti del SNC, includendo	Potenziamento degli effetti centrali. Quando clozapina	Bisogna fare attenzione se la clozapina è usata

narcotici e benzodiazepine	è somministrata con questi farmaci si ha un effetto additivo sulla depressione del SNC e interferenze sulla funzione cognitiva e motoria	contemporaneamente a altri agenti attivi sul SNC. Avvisare i pazienti di possibili effetti sedativi additivi e avvertiteli di non guidare veicoli o utilizzare macchinari.
Farmaci fortemente legati alle proteine (es warfarin e digossina)	La clozapina può causare un aumento della concentrazione plasmatica di questi farmaci dovuta al loro spiazzamento dalle proteine plasmatiche.	I pazienti devono essere controllati per la comparsa di effetti indesiderati associati all'uso di questi farmaci e le dosi del farmaco che si lega alle proteine, se necessario, deve essere aggiustata.
Fenitoina	L'aggiunta della fenitoina durante il trattamento con clozapina può causare una riduzione della concentrazione plasmatica di clozapina.	Se si deve utilizzare la fenitoina il paziente deve essere strettamente controllato per un peggioramento o ricomparsa di sintomi psicotici.
Litio	L'uso concomitante può aumentare il rischio di sviluppo della sindrome neurolettica maligna (SNM)	Attenzione ai segni e sintomi della SNM.
Sostanze induttrici del CYP1A2 (es. omeprazolo)	L'uso concomitante può ridurre i livelli di clozapina	Il potenziale per un'efficacia ridotta della clozapina deve essere considerato.
Sostanze inibitrici del CYP1A2 (es. fluvoxamina, caffeina, ciprofloxacina)	L'uso concomitante può aumentare i livelli di clozapina	Potenziale aumento negli eventi avversi. E' richiesta attenzione anche nell'interruzione di medicinali concomitanti CYP1A2 inibitori poiché ci sarà una riduzione nei livelli di clozapina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Sono disponibili solo limitati dati clinici sull'esposizione a clozapina delle donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sul decorso della gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Si raccomanda cautela nel somministrare il farmaco in gravidanza.

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

Allattamento

Studi su animali suggeriscono che la clozapina è escreta nel latte materno e ha un effetto sui lattanti; pertanto le donne che prendono clozapina non devono allattare al seno.

Fertilità

Quando si passa da altri farmaci antipsicotici alla clozapina è possibile un ritorno al normale ciclo mestruale. Le donne potenzialmente fertili devono assumere adeguate misure contraccettive.

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

Data la capacità di clozapina di indurre sedazione e ridurre la soglia delle convulsioni, bisogna evitare attività quali la guida di veicoli e l'uso di macchinari, specialmente durante le settimane iniziali di trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo degli eventi avversi di clozapina è prevedibile in massima parte dalle sue proprietà farmacologiche. Un'importante eccezione è la sua tendenza a causare agranulocitosi (vedere il paragrafo 4.4). A causa di questo rischio, il suo uso è limitato alla schizofrenia resistente al trattamento e alla psicosi che si manifesta nel morbo di Parkinson in caso di fallimento dei trattamenti standard. Sebbene i controlli ematologici siano una componente essenziale per il controllo del paziente che riceve clozapina, il medico deve essere consapevole di altre reazioni avverse rare ma gravi che possono essere diagnosticati nei primi stadi del trattamento solo dopo un'attenta osservazione e una anamnesi del paziente al fine di una prevenzione della morbilità o della mortalità.

Le più gravi reazioni avverse segnalate con clozapina sono agranulocitosi, crisi convulsive, effetti cardiovascolari e febbre (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti indesiderati più comuni sono sonnolenza/sedazione, capogiri, tachicardia, stipsi e ipersalivazione.

Dai risultati degli studi clinici emerge che una percentuale variabile di pazienti trattati con clozapina, (da 7,1 a 15,6 %) ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso, includendo solo quelli che possono essere ragionevolmente attribuiti a clozapina. Gli eventi più comuni considerati responsabili dell'interruzione sono stati leucopenia, sonnolenza, capogiri (vertigini escluse) e disturbi psicotici.

Sistema emolinfopoietico

Collegato all'uso di clozapina vi è il rischio di sviluppo di granulocitopenia e agranulocitosi. L'agranulocitosi può causare sepsi e può essere fatale, sebbene sia un evento generalmente reversibile alla sospensione del trattamento. Dal momento che è richiesta l'immediata sospensione del trattamento per prevenire lo sviluppo di agranulocitosi potenzialmente fatale è obbligatorio il controllo della conta leucocitaria (vedere paragrafo 4.4). La tabella 3 che segue, riassume l'incidenza stimata di agranulocitosi in relazione ad ogni periodo di trattamento con clozapina.

Tabella 3: Stima dell'incidenza dell'agranulocitosi ¹⁾

Periodo di trattamento	Incidenza di agranulocitosi per 100000 persone - settimana ²⁾di osservazione
Settimane 0-18	32.0
Settimane 19-52	2.3
Settimane 53 e oltre	1.8

1) dati raccolti tra il 1989 e il 2001 dall' UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry

2) Persona - tempo rappresenta la somma delle unità di tempo individuali per le quali i pazienti presenti nell'archivio sono stati esposti a clozapina prima di manifestare agranulocitosi. Per esempio 100000 persone - settimana si può osservare in 1000 pazienti che erano nell'archivio per 100 settimane ($100 \times 1000 = 100000$), o 200 pazienti che erano nell'archivio per 500 settimane ($200 \times 500 = 100000$) prima di mostrare agranulocitosi.

L'incidenza cumulativa dei casi di agranulocitosi monitorata nel UK Clozaril Patient Monitoring Service (0-11.6 anni tra il 1989 e il 2001) è dello 0,78%. La maggior parte dei casi (all'incirca il 70%) si verifica entro le prime 18 settimane di trattamento.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Durante il trattamento con clozapina raramente si sono verificati compromissione della tolleranza al glucosio e/o sviluppo o peggioramento del diabete mellito. In pazienti senza precedenti di iperglicemia, trattati con clozapina, in occasioni molto rare è stata riportata iperglicemia grave, in alcuni casi sfociata in chetoacidosi/coma iperosmolare. Nella maggior parte dei pazienti i livelli di glucosio si sono normalizzati dopo la sospensione del trattamento con clozapina ed in alcuni casi l'iperglicemia si è ripresentata quando il trattamento è stato ripreso. Sebbene la maggior parte dei pazienti avevano fattori di rischio per diabete mellito non insulino dipendente, l'iperglicemia è stata anche documentata in pazienti senza fattori di rischio noti (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso

Gli eventi avversi molto frequenti osservati comprendono sonnolenza/sedazione, e vertigini. Clozapina può causare variazioni dell'EEG, inclusa la presenza di picchi e complessi ad onde. Diminuisce la soglia convulsiva in maniera dose dipendente e può indurre spasmi mioclonici o convulsioni generalizzate. Questi sintomi si manifestano con maggiore probabilità con il rapido aumento della dose e in pazienti con epilessia preesistente. In questi casi la dose deve essere ridotta e se necessario, bisogna iniziare un trattamento con anticonvulsivanti. La carbamazepina deve essere evitata per il suo potenziale effetto di deprimere la funzione del midollo osseo e con gli altri anticonvulsivanti bisogna considerare la possibilità che vi siano

interazioni farmacocinetiche. In rari casi i pazienti trattati con clozapina possono manifestare delirio.

Molto raramente è stata riportata discinesia tardiva in pazienti trattati con clozapina ai quali erano stati somministrati altri agenti antipsicotici. Pazienti, nei quali si era sviluppata discinesia tardiva con altri agenti antipsicotici, sono migliorati con l'uso di clozapina.

Patologie cardiache

Possono manifestarsi tachicardia e ipotensione posturale con o senza sincope, soprattutto nelle settimane iniziali del trattamento. La prevalenza e la gravità dell'ipotensione è influenzata dalla frequenza e dalla grandezza degli aggiustamenti della dose. Con clozapina è stato riportato collasso circolatorio come risultato di profonda ipotensione, in particolare correlato ad un aggiustamento della dose aggressivo, con possibili conseguenze gravi di arresto cardiaco o polmonare.

Una parte minoritaria di pazienti trattati con clozapina ha variazioni dell'ECG simili a quelle che si hanno con altri farmaci antipsicotici, comprese la depressione del segmento S-T e l'appiattimento o l'inversione dell'onda T, che si normalizza dopo l'interruzione del trattamento con clozapina. Il significato clinico di questi cambiamenti non è chiaro. Comunque tali alterazioni sono state osservate in pazienti con miocardite, che pertanto devono essere tenuti in considerazione.

Sono stati riportati isolati casi di aritmie cardiache, pericardite/versamento pericardico e miocardite, alcune delle quali sono state fatali. La maggior parte dei casi di miocardite si hanno entro i primi 2 mesi di terapia con clozapina. La cardiomiopatia generalmente si manifesta più tardi nel corso del trattamento.

L'eosinofilia è stata riportata in associazione ad alcuni casi di miocardite (approssimativamente 14%) e di pericardite/versamento pericardico. Non è noto, comunque, se l'eosinofilia è un indice predittivo affidabile di cardite.

I segni e i sintomi di miocardite e cardiomiopatia comprendono tachicardia persistente a riposo, palpitazioni, aritmie, dolore al torace, e altri segni e sintomi di insufficienza cardiaca (per esempio immotivato senso di fatica, dispnea, tachipnea) o sintomi che somigliano all'infarto miocardico. Altri sintomi in aggiunta a quelli sopra indicati che possono essere presenti includono quelli simili a quelli influenzali.

Improvvisi ed inspiegabili morti sono note verificarsi tra pazienti psichiatrici che ricevono cure con antipsicotici convenzionali ma anche tra pazienti psichiatrici non trattati. Questi casi di morte sono stati riportati molto raramente in pazienti che ricevono clozapina.

Patologie vascolari

Sono stati riportati rari casi di tromboembolia.

Sistema respiratorio

Molto raramente si sono verificate depressione o arresto respiratorio, con o senza collasso circolatorio (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Apparato gastrointestinale

Molto frequentemente sono state osservate sia costipazione che ipersalivazione, e frequentemente nausea e vomito. Molto raramente può verificarsi ileo (vedere paragrafo 4.4.). Raramente il trattamento con clozapina può essere associato a disfagia. Può presentarsi aspirazione dell'alimento ingerito in pazienti che presentano disfagia o in conseguenza a sovradosaggio acuto

Patologie epatobiliari

Possono verificarsi transitori asintomatici innalzamenti degli enzimi epatici e raramente epatite e ittero colestatico. Molto raramente sono state riportate necrosi epatiche fulminanti. Se si sviluppa ittero bisogna interrompere il trattamento con clozapina (vedere paragrafo 4.4.). In rari casi è stata riportata pancreatite acuta.

Patologie renali

In associazione al trattamento con clozapina sono stati riportati casi isolati di nefrite interstiziale acuta.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Sono stati riportati casi molto rari di priapismo.

Patologie sistemiche

Sono stati riportati casi di sindrome neurolettica maligna (SNM) in pazienti che ricevevano clozapina o da sola o in associazione con litio o altri agenti attivi sul SNC. Sono state riportate reazioni acute da sospensione (vedere paragrafo 4.4.).

Elenco delle reazioni avverse:

La tabella che segue (Tabella 4) riassume le reazioni avverse raccolte dalle segnalazioni fatte spontaneamente e durante gli studi clinici.

Tabella 4: stima della frequenza degli eventi avversi associati al trattamento da segnalazioni spontanee e dagli studi clinici

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza con cui si manifestano, basandosi sulla seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Leucopenia/diminuzione della conta leucocitaria/neutropenia, eosinofilia,
Non comune	leucocitosi
Raro	Agranulocitosi

Molto raro	Anemia Trombocitopenia, trombocitemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune Raro Molto raro	Aumento di peso Ridotta tolleranza al glucosio, diabete mellito Chetoacidosi, coma iperosmolare, grave iperglicemia, aumento dei trigliceridi, ipercolesterolemia
Disturbi psichiatrici	
Comune Non comune Raro	Disartria Disfemia Irrequietezza, agitazione
Patologie del Sistema Nervoso	
Molto comune Comune Non comune Raro Molto raro Non nota	Sonnolenza/sedazione, capogiri Cefalea, tremore, rigidità, acatisia, sintomi extrapiramidali, crisi epilettiche/convulsioni/spasmi mioclonici Sindrome neurolettica maligna Confusione, delirio Discinesia tardiva, sintomi ossessivo-compulsivi Sindrome colinergica (dopo brusca interruzione del trattamento)*, alterazioni elettroencefalografiche*
Patologie dell'occhio	
Comune	Visione annebbiata
Patologie cardiache	
Molto comune Comune Raro Molto raro Non nota	Tachicardia Variazioni dell'ECG Collasso circolatorio, aritmie (incluse aritmie ventricolari VF, VT), miocarditi, pericardite/versamento pericardico Cardiomiopatia, arresto cardiaco Infarto del miocardio che può risultare fatale*, dolore toracico/angina pectoris*
Patologie vascolari	
Comune Raro Non nota	Ipertensione, ipotensione posturale, sincope Tromboembolia Tromboembolia venosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	

Raro Molto raro Non nota	Aspirazione del cibo ingerito, infezione polmonare e infezione del tratto respiratorio inferiore che può essere fatale Depressione respiratoria/arresto respiratorio Congestione nasale*
Patologie gastrointestinali Molto comune Comune Raro Molto raro Non nota	Costipazione, ipersalivazione Nausea, vomito, anoressia, secchezza delle fauci Disfagia Ingrossamento della ghiandola parotide, ostruzione intestinale/ileo paralitico/fecaloma Diarrea*, fastidio addominale/bruciore di stomaco/dispepsia*
Patologie epatobiliari Comune Raro Molto raro	Innalzamento degli enzimi epatici Epatite, ittero colestatico, pancreatite Necrosi epatica fulminante
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto raro	Reazioni cutanee
Patologie del sistema muscoloscheletrico Non nota	Debolezza muscolare*, spasmi muscolari*, dolore muscolare*
Patologie renali e urinarie Comune Molto raro Non nota	Incontinenza urinaria, ritenzione urinaria Nefrite interstiziale Insufficienza renale*, enuresi notturna*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Molto raro	Priapismo
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali Non nota	Sindrome da astinenza neonatale (Vedi paragrafo 4.6).
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune	Stanchezza, febbre, ipertermia benigna, disturbi nella sudorazione/nella regolazione

Molto raro	della temperatura Morte improvvisa ed inspiegabile
Esami diagnostici	
Raro	Aumento del CPK

* Reazioni avverse che derivano dall'esperienza post-marketing tramite segnalazioni spontanee e casi pubblicati in letteratura

Sono stati osservati casi molto rari di tachicardia ventricolare e prolungamento del tratto QT che possono essere associate a torsioni di punta sebbene non ci sia alcuna relazione causale conclusiva con l'uso di questo medicinale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette 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: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Nei casi di intossicazione acuta accidentale o intenzionale da clozapina, per i quali sono disponibili informazioni sull'esito, la mortalità fino ad ora è di circa 12%. La maggior parte delle morti sono associate all'insufficienza cardiaca o polmonite ab ingestis e si sono verificate a dosi superiori ai 2000 mg.

Sono stati riportati casi di pazienti che hanno recuperato in seguito ad una overdose superiore ai 10000 mg. Comunque, in qualche individuo adulto, primi fra tutti quelli non precedentemente esposti a clozapina, già l'assunzione di una dose di 400 mg porta a condizioni di coma con pericolo di vita, e in un caso, alla morte. Nei bambini, l'assunzione di dosi da 50 a 200 mg porta ad una forte sedazione o coma senza esito fatale.

Segni e sintomi

Sonnolenza, letargia, ariflessia, coma, confusione, allucinazioni, agitazione, delirio, sintomi extrapiramidali, iperreflessia, convulsioni; ipersalivazione, midriasi, visione annebbiata, termolabilità; ipotensione, collasso, tachicardia, aritmie cardiache; polmonite ab ingestis, dispnea, depressione respiratoria 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. Dialisi peritoneale ed emodialisi è improbabile che siano efficaci. Trattamento sintomatico, sotto continuo monitoraggio cardiaco, controllo della respirazione, controllo del bilancio elettrolitico e acido-base. L'uso di adrenalina deve essere evitato nel trattamento dell'ipotensione a causa della possibilità che si verifichi "una inversione degli effetti della adrenalina".

E' necessario uno stretto controllo medico per almeno 5 giorni a causa della possibilità di reazioni ritardate.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprieta' farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipsicotici; diazepine, oxazepine e tiazepine.
Codice ATC: N05AH02.

E' stato dimostrato che clozapina è un farmaco antipsicotico che differisce dagli antipsicotici classici.

Nella prove farmacologiche, il composto non provoca catalessi o inibisce comportamenti stereotipati indotti da apomorfina o anfetamina. Ha soltanto una debole attività di blocco sul recettore della dopamina a livello dei recettori D₁, D₂, D₃ e D₅ ma mostra un'alta attività sul recettore D₄ associata a potenti effetti anti- α -adrenergici, anticolinergici, antistaminici e effetti inibitori sullo stato eccitativo ed è stato inoltre dimostrato che possiede proprietà antiserotoninergiche.

Clinicamente la clozapina produce una sedazione rapida e marcata ed esercita effetti antipsicotici nei pazienti schizofrenici che sono resistenti agli altri trattamenti. In questi casi, soprattutto in studi clinici eseguiti a breve termine la clozapina si è dimostrata efficace nel ridurre sia i sintomi schizofrenici positivi sia quelli negativi.

In uno studio clinico in aperto eseguito su 319 pazienti resistenti al trattamento, trattati per 12 mesi, è stato osservato un rilevante miglioramento clinico 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 una riduzione di circa il 20% del valore di partenza sulla base del Brief Psychiatric Rating Scale Score. Inoltre è stato descritto un miglioramento in alcuni aspetti delle disfunzioni cognitive.

Confrontata con antipsicotici classici, la clozapina produce un numero minore di reazioni extrapiramidali maggiori come distonia acuta, effetti avversi simili a quelli dovuti al morbo di Parkinson e acatisia. Al contrario degli antipsicotici classici, la clozapina produce scarsi o assenti aumenti di prolattina, evitando così effetti avversi come ginecomastia, amenorrea, galattorrea e impotenza. Reazioni avverse potenzialmente gravi causate dalla terapia con clozapina sono la granulocitopenia e l'agranulocitosi che si manifestano rispettivamente con un'incidenza stimata del 3% e dello 0,7%. Alla luce di questo rischio l'uso di clozapina deve essere limitato a pazienti che sono resistenti al trattamento o pazienti con psicosi in corso di morbo di Parkinson quando altre strategie di trattamento hanno fallito (vedere paragrafo 4.1) nei quali può essere effettuato regolarmente l'esame del sangue (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento per via orale di clozapina va dal 90% al 95%; né la velocità né l'entità dell'assorbimento sono influenzate dal cibo.

Distribuzione

La clozapina subisce un modesto metabolismo di primo passaggio, che comporta una biodisponibilità assoluta del 50 - 60%. Allo stato stazionario, quando è somministrato due volte al giorno, il picco plasmatico si manifesta in media dopo 2,1 ore (intervallo: da 0,4 a 4,2 ore), e il volume di distribuzione è di 1,6 l/Kg. La clozapina è legata alle proteine plasmatiche per circa il 95%.

Biotrasformazione

Clozapina è quasi completamente metabolizzato prima dell'escrezione. Dei suoi principali metaboliti solo uno, il demetil metabolita, si è dimostrato attivo. La sua attività farmacologica è simile a quella della clozapina, ma è considerevolmente più debole e di minor durata.

Eliminazione

La sua eliminazione è bifasica, con un'emivita media di eliminazione di 12 ore (intervallo: dalle 6 alle 26 ore). Dopo la somministrazione di una dose singola di 75 mg l'emivita media è stata di 7,9 ore; è aumentato a 14,2 ore quando sono state raggiunte le condizioni di stato stazionario somministrando una dose di 75 mg per almeno 7 giorni. Nelle urine e nelle feci sono state trovate soltanto tracce di farmaco immodificato, approssimativamente il 50% della dose somministrata viene escreto come metabolita nelle urine e il 30% nelle feci.

Linearità/Non-linearità

Dosi crescenti di 37,5, 75 e 150 mg in due somministrazioni giornaliere determinano, allo stato stazionario, incrementi lineari dose-dipendenti 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 rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno (per la tossicità riproduttiva vedere paragrafo 4.6)

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra, lattosio monoidrato, magnesio stearato, amido di mais, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, povidone.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.3 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.

6.4 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene ad alta densità con tappo a vite in polietilene ad alta densità
28, 30 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.5 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7.TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo – Finlandia.
Concessionario per la vendita: Orion Pharma S.r.l. – Milano

8.NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Clozapina Orion 100 mg compresse – 28 compresse da 100 mg AIC n. 035136050
Clozapina Orion 100 mg compresse – 30 compresse da 100 mg AIC n. 035136011
Clozapina Orion 100 mg compresse – 100 compresse da 100 mg AIC n. 035136023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

24 marzo 2003/30 giugno 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO