

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**Clozapina Mylan può causare agranulocitosi. Il suo uso deve essere limitato ai pazienti:**

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

**Ai medici che prescrivono il farmaco è richiesto il pieno rispetto delle precauzioni previste. A ogni visita, si deve ricordare al paziente trattato con Clozapina Mylan di mettersi immediatamente in contatto con il medico in caso di insorgenza di infezioni di qualsiasi tipo. Si deve prestare particolare attenzione a sintomi simil-influenzali, come febbre o mal di gola, nonché ad altri sintomi di infezione, in quanto possono indicare neutropenia (vedere paragrafo 4.4).**

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

### **Miocardite**

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

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

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

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clozapina Mylan 25 mg compresse  
Clozapina Mylan 100 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 25 mg di clozapina.  
Ogni compressa contiene 100 mg di clozapina.

### Eccipiente con effetti noti

**25 mg:** ogni compressa contiene 45 mg di lattosio monoidrato.

**100 mg:** ogni compressa contiene 181 mg di lattosio monoidrato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

**25 mg:** compressa giallo pallida, rotonda, piatta (6,5 mm di diametro), dai bordi smussati con inciso "CZ/25" su di un lato e "G/G" (linea di frattura sensibile alla pressione) sull'altro lato.

**100 mg:** compressa giallo pallida, rotonda, piatta (10 mm di diametro), dai bordi smussati con inciso "CZ/100" su di un lato e "G/G" (linea di frattura sensibile alla pressione) sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Schizofrenia resistente al trattamento

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

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

#### Psicosi in corso di malattia di Parkinson

Il trattamento con Clozapina Mylan è indicato inoltre nei disturbi psicotici che si verificano in corso di malattia di Parkinson, dopo il fallimento di una gestione terapeutica classica.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

## Posologia

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

Una cauta titolazione e un frazionamento del dosaggio sono necessari per minimizzare i rischi di ipotensione, crisi convulsive e sedazione.

L'inizio del trattamento con clozapina deve essere limitato a pazienti con conta leucocitaria  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) e valore assoluto di granulociti neutrofili  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) entro i limiti normali standardizzati.

La dose deve essere modificata in pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che interagiscono da un punto di vista farmacodinamico e farmacocinetico con clozapina, come le benzodiazepine o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (vedere paragrafo 4.5).

### *Passaggio da una precedente terapia antipsicotica a Clozapina Mylan*

In generale si raccomanda di non somministrare clozapina in associazione con altri antipsicotici. Qualora sia necessario iniziare la terapia con clozapina in un paziente già in trattamento con un antipsicotico orale, si raccomanda di sospendere prima quest'ultimo riducendone gradualmente il dosaggio.

Si raccomandano i seguenti dosaggi:

### Pazienti schizofrenici resistenti al trattamento

#### *Terapia iniziale*

Il primo giorno una dose da 12,5 mg una o due volte al giorno, il secondo giorno 25 mg una o due volte al giorno. Se ben tollerata, la dose giornaliera può essere aumentata gradualmente di 25-50 mg fino a raggiungere un livello di 300 mg/die entro 2-3 settimane. Successivamente, se necessario, la dose giornaliera potrà essere ulteriormente incrementata di 50-100 mg ogni 3-4 giorni o, preferibilmente, a intervalli settimanali.

#### *Intervallo terapeutico*

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

#### *Dose massima*

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

#### *Dose di mantenimento*

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

### *Interruzione della terapia*

In caso di sospensione programmata della terapia con clozapina, si raccomanda di ridurre gradualmente la dose nell'arco di 1-2 settimane. Qualora sia necessario interrompere bruscamente il trattamento, il paziente dovrà essere seguito con attenzione per il rischio che si verifichino reazioni da sospensione (vedere paragrafo 4.4).

### *Ripresa della terapia*

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

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

#### *Terapia iniziale*

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

#### *Intervallo terapeutico*

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

#### *Dose massima*

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

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

#### *Dose di mantenimento*

Dopo che la completa remissione dei sintomi psicotici è stata raggiunta e mantenuta per almeno 2 settimane, se le condizioni motorie lo richiedono è possibile aumentare la somministrazione dei farmaci anti-Parkinson. Se questo provoca una ricomparsa dei sintomi psicotici, si può tentare ancora un aumento del dosaggio di clozapina con incrementi di 12,5 mg a settimana fino ad un massimo di 100 mg/die, somministrati in una o due dosi giornaliere (vedere sopra).

### *Interruzione della terapia*

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

Il trattamento deve essere immediatamente interrotto in caso di neutropenia o

agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4). In questo caso è essenziale un attento monitoraggio psichiatrico del paziente, per il rischio di ricomparsa improvvisa dei sintomi psicotici.

#### *Popolazioni speciali*

##### *Compromissione epatica*

I pazienti con compromissione 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.

##### *Anziani (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.

#### Modo di somministrazione

Clozapina Mylan è somministrato oralmente.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti che non possono essere sottoposti a regolari esami ematologici.
- Precedente granulocitopenia/agranulocitosi tossica/idiosincrasia (ad eccezione di granulocitopenia/agranulocitosi per precedente chemioterapia).
- Precedente agranulocitosi indotta da trattamento con clozapina.
- Alterazione della funzione midollare.
- Epilessia non controllata.
- Psicosi alcolica e altre psicosi tossiche, intossicazione da farmaci, condizioni comatose.
- Collasso circolatorio e/o depressione del SNC di qualsiasi causa.
- Gravi malattie renali o cardiache (es. miocardite).
- Malattia epatica in corso associata a nausea, anoressia o ittero; malattia epatica progressiva; insufficienza epatica.
- Ileo paralitico
- Il trattamento con clozapina non deve essere iniziato contemporaneamente a sostanze note per la capacità potenziale di causare agranulocitosi; l'uso concomitante di antipsicotici a rilascio prolungato deve essere scoraggiato.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Agranulocitosi

Clozapina può causare agranulocitosi. L'incidenza di agranulocitosi e il tasso di mortalità tra i pazienti che sviluppano agranulocitosi sono diminuiti notevolmente dopo l'introduzione del monitoraggio della conta leucocitaria

(WBC) e dei granulociti neutrofili (ANC). Le misure precauzionali indicate di seguito sono pertanto obbligatorie e dovranno essere eseguite in base alle raccomandazioni ufficiali.

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

- a pazienti con quadro leucocitario normale (conta leucocitaria  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) e valore assoluto di granulociti neutrofili  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ), e
- a pazienti in cui la conta leucocitaria e dei granulociti neutrofili può essere effettuata regolarmente ogni settimana durante le prime 18 settimane di trattamento e a intervalli di almeno 4 settimane nel periodo successivo. Il monitoraggio deve continuare durante tutto il trattamento e per 4 settimane dopo la completa sospensione della clozapina.

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

Al medico che prescrive il farmaco è richiesto il pieno rispetto delle precauzioni previste.

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

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

Ad ogni visita, si deve ricordare al paziente sottoposto a trattamento con clozapina di mettersi immediatamente in contatto con il medico curante in caso di insorgenza di infezioni di qualsiasi tipo. Si deve prestare particolare attenzione a sintomi simil-influenzali, come febbre o mal di gola, nonché ad altri sintomi di infezione, in quanto possono indicare neutropenia. I pazienti e i loro "caregivers" (coloro che assistono abitualmente il paziente) devono essere al corrente che, in caso di insorgenza di uno qualunque di tali sintomi, deve essere eseguita immediatamente una conta leucocitaria. Si consiglia al medico di tenere un registro dei risultati degli esami ematologici eseguiti dai propri pazienti e di adottare le misure necessarie per evitare che questi pazienti in futuro siano accidentalmente esposti nuovamente al farmaco.

I pazienti con anamnesi di patologie primarie del midollo osseo possono essere

sottoposti al trattamento solo se il beneficio è superiore al rischio. Prima di iniziare la terapia con clozapina devono sottoporsi ad una accurata visita presso un ematologo.

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

#### Monitoraggio della conta leucocitaria (WBC) e del valore assoluto dei granulociti neutrofili (ANC)

La conta leucocitaria e l'esame della formula leucocitaria devono essere eseguiti nei 10 giorni antecedenti l'inizio del trattamento con clozapina, per assicurarsi che solo i pazienti con conta leucocitaria e dei granulociti neutrofili normale (conta leucocitaria  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) e valore dei granulociti neutrofili  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ )) ricevano clozapina. Dopo l'inizio del trattamento con clozapina una regolare conta leucocitaria e dei granulociti neutrofili dovranno essere effettuate e monitorate settimanalmente durante le prime 18 settimane, e successivamente a intervalli di almeno 4 settimane.

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

#### Bassa conta leucocitaria e dei granulociti neutrofili

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

L'interruzione del trattamento con clozapina è obbligatoria in caso di conta leucocitaria inferiore a  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) o valore assoluto dei granulociti neutrofili inferiore a  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) durante il trattamento con clozapina. La conta leucocitaria e l'esame della formula leucocitaria dovranno quindi essere eseguiti giornalmente e si dovrà controllare attentamente l'insorgenza di sintomi simil-influenzali o di altri sintomi che possano suggerire un'infezione. Si raccomanda di confermare i risultati ematologici mediante due conte consecutive nei due giorni successivi; il trattamento con clozapina dovrà essere comunque interrotto dopo il primo controllo.

Dopo la sospensione della terapia con clozapina, è necessaria una valutazione ematologica sino a completo recupero ematologico.

**Tabella 1**

<b>Conta ematologica</b>		<b>Azioni necessarie</b>
Leucociti/mm <sup>3</sup> (/l)	Granulociti neutrofili /mm <sup>3</sup> (/l)	
≥3500 (≥3,5×10 <sup>9</sup> )	≥2000 (≥2,0×10 <sup>9</sup> )	Prosecuzione trattamento con clozapina
Tra ≥3000 e <3500 (≥3,0×10 <sup>9</sup> e <3,5×10 <sup>9</sup> )	Tra ≥1500 e <2000 (≥1,5×10 <sup>9</sup> e <2,0×10 <sup>9</sup> )	Prosecuzione trattamento con clozapina, emocromo due volte a settimana sino a stabilizzazione o aumento dei valori
<3000 (<3,0×10 <sup>9</sup> )	<1500 (<1,5×10 <sup>9</sup> )	Interruzione immediata trattamento con clozapina, emocromo giornaliero sino a normalizzazione, monitoraggio per eventuali infezioni. Non riesporre il paziente al farmaco.

**Se, dopo la sospensione del trattamento con clozapina, la conta leucocitaria dovesse scendere sotto i 2000/mm<sup>3</sup> (2,0×10<sup>9</sup>/l) o il valore assoluto dei granulociti neutrofili sotto i 1000/mm<sup>3</sup> (1,0×10<sup>9</sup>/l), è necessario inviare immediatamente il paziente presso uno specialista ematologo.**

#### Sospensione della terapia per motivi ematologici

I pazienti nei quali il trattamento con clozapina è stato interrotto a causa di una riduzione della conta leucocitaria o dei granulociti neutrofili non devono più assumere clozapina (vedi sopra).

Si raccomanda al medico di conservare tutti i risultati degli esami ematologici dei propri pazienti e di adottare le misure necessarie affinché il paziente in futuro non venga accidentalmente riesposto al trattamento con clozapina.

#### Sospensione della terapia per altri motivi

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

#### Eosinofilia

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

#### Trombocitopenia

In caso di comparsa di **trombocitopenia**, si raccomanda di sospendere il trattamento con clozapina se la conta delle piastrine dovesse scendere sotto i 50.000/mm<sup>3</sup> (50×10<sup>9</sup>/l).

### Disturbi cardiovascolari

Durante il trattamento con clozapina può verificarsi **ipotensione ortostatica**, con o senza sincope. Raramente può verificarsi collasso grave accompagnato o meno da arresto cardiaco e/o respiratorio. Si tratta di eventi che tendono a verificarsi soprattutto con l'uso concomitante di una benzodiazepina o qualsiasi altro agente psicotropo (vedere paragrafo 4.5) e durante la fase iniziale del trattamento in associazione a un incremento posologico troppo rapido; molto raramente questi eventi possono comparire anche dopo la prima dose. Pertanto i pazienti che iniziano il trattamento con clozapina richiedono un attento controllo medico. Nei pazienti affetti da malattia di Parkinson, durante le prime settimane di terapia è necessario il controllo della pressione sanguigna misurata in posizione supina ed eretta.

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

I pazienti con miocardite o cardiomiopatia indotta da clozapina non devono più ricevere clozapina.

### Infarto del miocardio

Successivamente alla commercializzazione ci sono state inoltre 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 cause alternative plausibili.

### 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 tromboembolia

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

I pazienti con storia di epilessia devono essere sottoposti a stretto controllo medico durante la terapia con clozapina, in quanto è stata rilevata l'insorgenza di convulsioni correlate alla dose. In tal caso, la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2) e, se necessario, deve essere iniziato il trattamento con un farmaco anticonvulsivante.

### Effetti anticolinergici

Clozapina possiede attività anticolinergica, che può provocare l'insorgenza di effetti indesiderati che interessano tutto l'organismo. In presenza di **ipertrofia prostatica** e **glaucoma ad angolo chiuso** è necessario un attento controllo. Probabilmente a causa delle sue proprietà anticolinergiche, clozapina è stato associato alla comparsa di **alterazioni della peristalsi intestinale** di intensità variabile, che vanno dalla **stipsi** all'**occlusione intestinale**, alla **formazione di fecalomi** e all'**ileo paralitico** (vedere paragrafo 4.8). In rari casi questi episodi sono risultati fatali. Si deve prestare particolare attenzione a quei pazienti che ricevono trattamenti concomitanti che possono notoriamente causare stipsi (specialmente i farmaci con proprietà anticolinergiche, quali alcuni antipsicotici, antidepressivi e farmaci antiparkinson), così come a quei pazienti che abbiano sofferto in passato di malattie del colon e siano stati sottoposti a interventi chirurgici del basso addome, in quanto in tali casi potrebbe verificarsi un'esacerbazione della situazione. È importante che la stipsi sia correttamente diagnosticata e adeguatamente trattata.

### Febbre

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

### 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*

Raramente, durante il trattamento con clozapina sono state segnalate riduzioni della tolleranza al glucosio e/o sviluppo o esacerbazione di diabete mellito. Non è stato ancora individuato il meccanismo per spiegare questa possibile correlazione. Molto raramente, in pazienti senza alcun precedente episodio di iperglicemia, è stata segnalata grave iperglicemia con chetoacidosi o coma iperosmolare, in alcuni casi con esito fatale. Quando erano disponibili dati di *follow-up*, si è potuto osservare che l'interruzione del trattamento con clozapina ha in genere risolto le alterazioni relative alla tolleranza al glucosio, e la ripresa del trattamento con clozapina ha determinato la ricomparsa del problema. 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 sviluppano 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 è 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. In pazienti in cui la gestione attiva dell'iperglicemia non ha prodotto risultati positivi, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con clozapina.

#### *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, inclusa clozapina, è stato osservato aumento di peso. Si raccomanda il monitoraggio clinico del peso.

#### Effetti rebound da interruzione della terapia

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

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione epatica*

Pazienti con malattie epatiche stabili preesistenti, possono ricevere clozapina, 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 test 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 alla dose minima consigliata (vedere paragrafo 4.2). Durante la terapia con clozapina può verificarsi ipotensione ortostatica; è stata inoltre segnalata tachicardia, anche prolungata. I pazienti di età uguale o superiore a 60 anni, in particolare quelli con alterata funzione cardiovascolare, possono risultare più sensibili a questi effetti.

I pazienti di età uguale o superiore a 60 anni possono anche dimostrarsi particolarmente sensibili agli effetti anticolinergici di clozapina, quali ritenzione urinaria e stipsi.

#### 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 del rischio e la causa di questo aumento del rischio non è nota.

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

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

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

#### Controindicazioni per l'uso concomitante

Sostanze note perché potenzialmente in grado di ridurre la funzione del midollo osseo non devono essere utilizzate contemporaneamente a clozapina (vedere paragrafo 4.3).

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

L'alcool non deve essere assunto in concomitanza con clozapina, a causa del possibile potenziamento della sedazione.

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

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

aggiustamento delle dosi.

A causa della possibilità di effetti additivi, è essenziale porre cautela nella somministrazione concomitante di sostanze con effetti anticolinergici, ipotensivi o che deprimono il respiro.

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

La somministrazione concomitante di sostanze note per inibire l'attività di alcuni isoenzimi del citocromo P450 può aumentare i livelli di clozapina; per evitare eventuali effetti indesiderati può essere necessario ridurre le dosi di clozapina. Questo è più importante per gli inibitori di CYP1A2 come la caffeina (vedere sotto), la perazina e l'inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina fluvoxamina. Alcuni degli altri inibitori della ricaptazione della serotonina, come la fluoxetina, la paroxetina e, in grado minore la sertralina, inibiscono il CYP2D6 e di conseguenza è meno probabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche maggiori con la clozapina. Similmente le interazioni farmacocinetiche con gli inibitori di CYP3A4, quali gli antimicotici azolici, la cimetidina, l'eritromicina e gli inibitori delle proteasi, sono meno probabili, sebbene siano pervenute alcune segnalazioni. I contraccettivi ormonali (inclusi le combinazioni di estrogeni e progesterone o progesterone da solo) sono inibitori di CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C19. Pertanto l'inizio o l'interruzione del trattamento con contraccettivi ormonali può richiedere un aggiustamento della dose di clozapina in base alle esigenze cliniche individuali. Poiché le concentrazioni plasmatiche della clozapina sono aumentate dall'assunzione di caffeina e diminuiscono di quasi il 50% dopo un periodo di 5 giorni senza assunzione di caffeina, se si verifica un cambiamento nelle abitudini di assunzione di tale sostanza è necessario modificare la dose di clozapina. In caso di improvvisa interruzione dell'assunzione di nicotina, le concentrazioni plasmatiche di clozapina possono subire un incremento, portando a un maggior rischio di effetti indesiderati.

Sono stati segnalati casi di interazione tra citalopram e clozapina, che possono determinare un aumento del rischio di eventi avversi associati alla clozapina. La natura di questa interazione non è stata completamente chiarita.

La somministrazione concomitante di sostanze che inducono gli enzimi del citocromo P450 può portare a una diminuzione dei livelli plasmatici di clozapina, con conseguente riduzione dell'efficacia. Le sostanze induttrici dell'attività degli enzimi del citocromo P450 e per le quali sono state segnalate interazioni con la clozapina comprendono, per esempio, la carbamazepina (da non usare in concomitanza a clozapina, visto il potenziale effetto mielosoppressivo), la fenitoina e la rifampicina. Gli induttori di CYP1A2 conosciuti, come per esempio l'omeprazolo, possono portare a una diminuzione dei livelli di clozapina. Si deve tener conto della possibile diminuzione di efficacia della clozapina quando questa viene usata in combinazione con tali sostanze.

#### Altre interazioni

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

Ci sono state segnalazioni di casi rari, ma gravi, di convulsioni, anche in pazienti

non epilettici, e casi isolati di delirium, in pazienti trattati contemporaneamente con clozapina e acido valproico. Tali effetti sono probabilmente dovuti a interazioni farmacodinamiche, il cui meccanismo non è ancora stato determinato.

Occorre inoltre prestare particolare attenzione ai pazienti trattati contemporaneamente con altre sostanze capaci di inibire o indurre gli isoenzimi del citocromo P450. Per quanto riguarda gli antidepressivi triciclici, le fenotiazine e i farmaci antiaritmici di tipo 1C, noti per legarsi al citocromo P450 2D6, fino a questo momento non sono state osservate interazioni clinicamente significative.

Come con altri antipsicotici, si deve prestare particolare attenzione quando clozapina è prescritta con medicinali noti per aumentare l'intervallo QTc o che causano uno squilibrio elettrolitico.

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

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

Farmaco	Interazioni	Commenti
Farmaci con effetto mielosoppressivo, (es. carbamazepina, cloramfenicolo), sulfonamidi (es. cotrimossazolo), analgesici pirazolonici (es. fenilbutazone), penicillamine, agenti citotossici e antipsicotici depot parenterali a lunga durata d'azione	Interagiscono e aumentano il rischio e/o la gravità della depressione del midollo osseo.	clozapina <u>non deve essere usato</u> in concomitanza con altri farmaci con capacità nota di determinare depressione del midollo osseo (vedere paragrafo 4.3).
Benzodiazepine	L'uso concomitante può aumentare il rischio che si verifichi collasso circolatorio, che può portare ad arresto cardiaco e/o respiratorio.	Sebbene tali episodi si verifichino raramente, si deve prestare cautela quando si usano questi farmaci contemporaneamente. Dalle segnalazioni ricevute risulta che la depressione respiratoria e il collasso si verificano più facilmente all'inizio del trattamento concomitante o quando la somministrazione di Clozapina va ad aggiungersi alla terapia già in corso e consolidata con benzodiazepine
Anticolinergici	Clozapina potenzia l'azione di questi farmaci tramite la sua attività anticolinergica	Tenere sotto controllo i pazienti per verificare l'insorgenza di effetti indesiderati di tipo anti-

	additiva.	colinergico, ad esempio stipsi, in particolare quando questi farmaci vengono usati per controllare l'ipersalivazione.
Antipertensivi	Clozapina può potenziare gli effetti ipotensivi di questi farmaci tramite la sua azione simpaticomimetica antagonista.	Si raccomanda cautela quando clozapina è usata contemporaneamente a farmaci antipertensivi. I pazienti devono essere avvisati del possibile rischio di ipotensione, soprattutto durante il periodo iniziale di titolazione.
Alcool, inibitori delle monoaminoossidasi (MAO), farmaci depressori del SNC, compresi i narcotici e le benzodiazepine	Gli effetti centrali sono potenziati. In caso di uso concomitante con queste sostanze, si verifica depressione del SNC additiva e interferenza sulle performance motoria e cognitiva.	Si raccomanda cautela quando clozapina è usato contemporaneamente ad altri farmaci attivi sul SNC. I pazienti devono essere avvisati dei possibili effetti sedativi additivi, e deve essere raccomandato loro di astenersi dalla guida o dall'utilizzare macchinari.
Sostanze con elevato legame alle proteine plasmatiche (es. warfarin e digossina)	Clozapina può determinare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di queste sostanze in seguito allo spiazzamento dalle proteine plasmatiche.	I pazienti devono essere monitorati per verificare l'insorgenza di effetti indesiderati associati a queste sostanze, e le dosi di queste ultime aggiustate se necessario.
Fenitoina	L'aggiunta di fenitoina alla terapia con clozapina può determinare una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di clozapina.	Se deve essere somministrata fenitoina, i pazienti devono essere attentamente monitorati per verificare la possibile ricomparsa o il peggioramento di sintomi psicotici.
Litio	L'uso concomitante può aumentare il rischio che si verifichi sindrome neurolettica maligna (SNM).	Tenere sotto controllo i pazienti per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di SNM.
Sostanze che inducono il CYP1A2 (es. omeprazolo)	L'uso concomitante può diminuire i livelli di clozapina.	Si deve considerare la capacità potenziale di ridurre l'efficacia della clozapina.

<p>Sostanze che inibiscono il CYP1A2 come ad esempio fluvoxamina, caffeina, ciprofloxacina, perazina o contraccettivi ormonali (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)</p>	<p>L'uso concomitante può aumentare i livelli di clozapina.</p>	<p>Possibilità di aumento degli eventi avversi. Si deve prestare attenzione anche quando si interrompe la somministrazione di medicinali che inibiscono il CYP1A2 in quanto può verificarsi una diminuzione dei livelli di clozapina.</p> <p>L'effetto di inibizione di CYP2C19 può essere minimo.</p>
--	---	--

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Ci sono solo limitati dati clinici riferiti a donne gravide esposte al trattamento con clozapina. 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 deve esercitare cautela nel somministrare il farmaco in gravidanza.

I neonati esposti agli antipsicotici (inclusa clozapina) 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, distress respiratorio, disturbi della nutrizione. 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; le madri sottoposte a trattamento con clozapina non devono quindi allattare al seno.

##### Fertilità

I pochi dati disponibili sugli effetti di clozapina sulla fertilità nell'uomo non sono conclusivi. Nei maschi e nelle femmine di ratto clozapina non ha influenzato la fertilità quando somministrata a dosi fino a 40 mg/kg, che corrisponde a una dose nell'uomo di 6,4 mg/kg o a circa un terzo della dose massima consentita per l'uomo adulto.

##### Donne in età fertile

Il passaggio da altri antipsicotici a clozapina può determinare la ripresa di un ciclo mestruale normale. Si raccomanda pertanto l'uso di adeguate misure contraccettive per tutte le donne in età fertile.

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo degli effetti indesiderati della clozapina può essere dedotto in gran parte dalle sue proprietà farmacologiche. Un'eccezione importante è la sua propensione a causare agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), a causa della quale l'uso del farmaco è limitato alla schizofrenia resistente al trattamento e alle psicosi in corso di Malattia di Parkinson, dopo il fallimento di una gestione terapeutica classica. Sebbene il monitoraggio ematologico sia essenziale nella cura dei pazienti trattati con clozapina, il medico dovrà essere cosciente di altre reazioni avverse, rare ma gravi, che possono essere diagnosticate a uno stadio precoce solo grazie a un'attenta osservazione e anamnesi del paziente, al fine di prevenire stati patologici ed esiti fatali.

Le 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.

### Patologie del sistema emolinfopoietico:

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

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

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

- <sup>1</sup> Dati ricavati dai registri del Clozaril Patient Monitoring Service, Regno Unito, periodo dal 1989 al 2001.
- <sup>2</sup> Il valore persona-tempo è la somma delle unità individuali di tempo durante le quali i pazienti inseriti nel registro furono esposti a clozapina prima di sviluppare agranulocitosi. Per esempio, 100.000 persona-settimane possono essere osservate in 1000 pazienti nel registro per 100 settimane ( $100 \times 1000 = 100.000$ ), o in 200 pazienti nel registro per 500 settimane ( $200 \times 500 = 100.000$ ) prima di sviluppare agranulocitosi.

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

70%) si verifica entro le prime 18 settimane di trattamento.

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

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

#### Patologie del sistema nervoso

Le reazioni avverse molto comuni osservate sono sonnolenza/sedazione e capogiri. Clozapina può causare alterazioni elettroencefalografiche, tra cui la comparsa di complessi punta-onda; abbassa la soglia convulsiva in maniera dose-dipendente e può indurre spasmi mioclonici o convulsioni generalizzate. Questi sintomi si presentano in genere quando la dose viene aumentata rapidamente e in pazienti con epilessia preesistente. In tal caso, la dose deve essere ridotta e, se necessario, si deve iniziare un trattamento anticonvulsivante. Si deve evitare l'impiego di carbamazepina per il suo potenziale effetto mielosoppressivo, mentre per gli altri anticonvulsivanti deve essere considerata la possibilità di un'interazione farmacocinetica. Raramente, in pazienti trattati con clozapina, può verificarsi delirium.

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

#### Patologie cardiache

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

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

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

In alcuni casi le miocarditi (nel 14% circa) e le pericarditi/versamento pericardico

sono state accompagnate da eosinofilia; non è noto tuttavia se l'eosinofilia sia un fattore predittivo affidabile di cardite.

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

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

#### Patologie vascolari

Sono stati segnalati rari casi di tromboembolia.

#### Apparato respiratorio

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

Apparato gastrointestinale Sono state osservate molto frequentemente stipsi e ipersalivazione, frequentemente nausea e vomito. Molto raramente può verificarsi ileo paralitico (vedere paragrafo 4.4). Raramente clozapina è stata associata a disfagia. In pazienti con disfagia o in seguito a sovradosaggio acuto può verificarsi aspirazione del cibo ingerito.

#### Patologie epatobiliari

Possono verificarsi aumenti transitori e asintomatici degli enzimi epatici e raramente epatite e ittero colestatico. Molto raramente è stata segnalata necrosi epatica fulminante. Se si sviluppa ittero, la clozapina deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4). In rari casi è stata segnalata pancreatite acuta.

#### Patologie renali

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

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Sono stati riportati molto raramente casi di priapismo.

#### Patologie sistemiche

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

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

#### Elenco delle reazioni avverse

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

**Tabella 4:** Stima di frequenza degli eventi avversi correlati al trattamento derivanti da segnalazioni spontanee e dagli studi clinici

Le reazioni avverse sono classificate per frequenza, utilizzando la seguente

convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Comune:	Leucopenia/diminuzione della conta leucocitaria/neutropenia, eosinofilia, leucocitosi
Non comune:	Agranulocitosi
Raro:	Anemia
Molto raro	Trombocitopenia, trombocitemia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non nota	Angioedema*, vasculite leucocitoclastica *
<b>Patologie endocrine</b>	
Non nota	Pseudofeocromocitoma *
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Comune:	Aumento di peso
Raro:	Diabete mellito, alterazione della tolleranza al glucosio
Molto raro:	Coma iperosmolare, chetoacidosi, iperglicemia grave, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comune:	Disartria
Non comune:	Disfemia
Raro:	Agitazione, irrequietezza
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune:	Sonnolenza/sedazione, capogiri
Comune:	Crisi epilettiche/convulsioni/spasmi mioclonici, sintomi extrapiramidali, acatisia, tremori, rigidità, cefalea
Non comune:	Sindrome neurolettica maligna
Raro:	Confusione, delirio
Molto raro:	Discinesia tardiva, comportamenti ossessivo/compulsivi
Non nota:	Sindrome colinergica (dopo brusca interruzione del trattamento)*, alterazioni elettroencefalografiche*, pleurotono*
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Comune:	Visione offuscata
<b>Patologie cardiache</b>	
Molto comune:	Tachicardia
Comune:	Alterazioni elettrocardiografiche
Raro:	Collasso circolatorio, aritmia, miocardite, pericardite/versamento pericardico

Molto raro:	Cardiomiopatia, arresto cardiaco
Non nota:	Infarto del miocardio che può risultare fatale*, dolore toracico/angina pectoris*
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune:	Sincope, ipotensione posturale, ipertensione
Raro:	Tromboembolia
Non nota:	Tromboembolia venosa
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Raro:	Aspirazione del cibo ingerito, polmonite e infezione delle basse vie respiratorie che possono risultare fatali
Molto raro:	Depressione respiratoria/arresto
Non nota:	Congestione nasale*
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune:	Stipsi, ipersalivazione
Comune:	Nausea, vomito, anoressia, bocca secca
Raro:	Disfagia
Molto raro:	Occlusione intestinale/ileo paralitico/formazione di fecalomi, ingrossamento della ghiandola parotide
Non nota:	Diarrea*, fastidio addominale/bruciore di stomaco/dispepsia*, colite*
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune:	Enzimi epatici elevati
Raro:	Pancreatite, epatite, ittero colestatico
Molto raro:	Necrosi epatica fulminante
Non nota:	Steatosi epatica*, necrosi epatica*, epatotossicità*, fibrosi epatica*, cirrosi epatica*, disturbi epatici inclusi queglii eventi epatici che possono portare a conseguenze minacciose per la vita come danno al fegato (epatico, colestatico o misto), insufficienza epatica che può essere fatale e trapianto epatico*.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto raro:	Reazioni cutanee
Non nota:	Disturbi della pigmentazione *
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non nota:	Debolezza muscolare*, spasmi muscolari*, dolore muscolare*, lupus eritematoso sistemico*
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Comune:	Ritenzione urinaria, incontinenza urinaria
Molto raro:	Nefrite interstiziale
Non nota:	Insufficienza renale*, enuresi notturna*

<b>Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali</b>	
Non nota	Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Molto raro:	Priapismo
Non nota	Eiaculazione retrograda *
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune:	Ipertermia benigna, disturbi della regolazione della temperatura/sudorazione, febbre, stanchezza
Molto raro:	Morte improvvisa inspiegabile
<b>Esami diagnostici</b>	
Raro:	Aumento della 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 di prolungamento dell'intervallo QT che può essere associato a aritmia tipo "torsione di punta", sebbene non ci sia alcuna relazione causale sicura 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

#### Sintomi

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

#### Trattamento

Non ci sono antidoti specifici per clozapina.

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipsicotici; diazepine, oxazepine e tiazepine.  
Codice ATC: N05A H02

#### Meccanismo d'azione

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

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

#### Effetti farmacodinamici

Clozapina ha potenti effetti anti- $\alpha$ -adrenergici, anticolinergici, antistaminici e di inibizione della reazione eccitatoria. Ha inoltre mostrato di possedere proprietà antiserotoninergiche.

#### Efficacia e sicurezza clinica

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

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

Una reazione avversa potenzialmente grave causata dal trattamento con clozapina è l'insorgenza di granulocitopenia e agranulocitosi, la cui frequenza è stimata rispettivamente intorno al 3% e allo 0,7%. Alla luce di questi rischi l'uso

di clozapina deve essere limitato a pazienti schizofrenici resistenti al trattamento o a pazienti che presentano disturbi psicotici in corso di Malattia di Parkinson, dopo il fallimento di altre strategie terapeutiche (vedere paragrafo 4.1), e che possono essere sottoposti a regolari esami ematologici (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'assorbimento di clozapina somministrato per via orale è del 90-95%; la velocità e l'entità dell'assorbimento non sono influenzate dall'assunzione di cibo. Clozapina è soggetta a un moderato metabolismo di primo passaggio, che comporta una biodisponibilità assoluta del 50-60%.

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

Clozapina è quasi completamente metabolizzata prima dell'escrezione da CYP1A2 e CYP3A4, e in parte da CYP2C19 e CYP2D6. 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 terminale media di 12 ore (intervallo: 6-26 ore). Dopo una dose singola di 75 mg l'emivita terminale media è di 7,9 ore; essa aumenta a 14,2 ore quando si raggiunge lo stato stazionario attraverso somministrazioni giornaliere di 75 mg per almeno 7 giorni. Nell'urina e nelle feci si trovano solo tracce di farmaco non modificato, in quanto il 50% circa della dose somministrata è escreta come metaboliti nell'urina, 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), e delle concentrazioni plasmatiche minime e di picco.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia per la sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno (per la tossicità della riproduzione, vedere paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Lista degli eccipienti**

Lattosio monoidrato

Amido di mais  
Povidone  
Talco  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister in PVDC/PVC/alluminio  
Confezioni da 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, e 100  
compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani 20,  
20124 Milano, Italia

## **8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

044467013 - "25 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister PvdC/Pvc/Al  
044467025 - "25 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister PvdC/Pvc/Al  
044467037 - "25 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister PvdC/Pvc/Al  
044467049 - "25 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister PvdC/Pvc/Al  
044467052 - "25 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister PvdC/Pvc/Al  
044467064 - "25 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister PvdC/Pvc/Al  
044467076 - "100 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister PvdC/Pvc/Al  
044467088 - "100 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister PvdC/Pvc/Al  
044467090 - "100 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister PvdC/Pvc/Al  
044467102 - "100 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister PvdC/Pvc/Al  
044467114 - "100 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister PvdC/Pvc/Al  
044467126 - "100 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister PvdC/Pvc/Al

044467138 - "25 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister PvdC/Pvc/Al  
044467140 - "25 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister PvdC/Pvc/Al  
044467153 - "100 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister PvdC/Pvc/Al  
044467165 - "100 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister PvdC/Pvc/Al

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco