

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**Clozapina Aurobindo 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  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ), e valore assoluto di granulociti neutrofili (ANC)  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $\geq 2.0 \times 10^9/\text{l}$ )), e
- nei quali la conta dei leucociti (WBC) e dei granulociti neutrofili (ANC) 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 Aurobindo (vedere paragrafo 4.4).

Ai medici che prescrivono il farmaco è richiesto il pieno rispetto delle misure di sicurezza previste. Ad ogni visita, si deve ricordare al paziente trattato con Clozapina Aurobindo 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 (vedere paragrafo 4.4).

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

### **Miocardite**

Clozapina è associata ad un aumentato rischio di insorgenza di miocardite che, in rari casi, è risultata fatale. L'aumento del rischio di miocardite è maggiore 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, dolore al torace e altri segni e sintomi di insufficienza cardiaca (ad 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 Aurobindo dovrà essere immediatamente interrotto e il paziente indirizzato subito ad un cardiologo (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti che sviluppano miocardite o cardiomiopatia indotta da clozapina non dovranno essere riesposti a clozapina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clozapina Aurobindo 25 mg compresse  
Clozapina Aurobindo 100 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) con effetto noto: Lattosio monoidrato.  
Ogni compressa da 25 mg contiene 56,25 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa da 100 mg contiene 225,00 mg di lattosio monoidrato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Clozapina Aurobindo 25 mg compresse:

Compresse di colore giallo pallido, rotonde, a faccia piatta, non rivestite con bordi smussati, con impresso "C" e "Z" separati da una linea di rottura su un lato e "25" sull'altro lato. Dimensione 6,35 mm.  
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Clozapina Aurobindo 100 mg compresse:

Compresse di colore giallo pallido, rotonde, a faccia piatta, non rivestite con bordi smussati, con impresso "C" e "Z" separati da una linea di rottura su un lato e "100" sull'altro lato. Dimensione 10 mm.  
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Schizofrenia resistente al trattamento

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

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

Psicosi in corso di malattia di Parkinson

Clozapina Aurobindo è indicato inoltre nei disturbi psicotici in corso di malattia di Parkinson, dopo il fallimento di una gestione terapeutica classica.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio deve essere determinato individualmente. Per ogni paziente deve essere usata la dose minima efficace. Per dosi non ottenibili/praticabili con questo dosaggio, sono disponibili 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 Aurobindo deve essere limitato a quei pazienti con conta leucocitaria (WBC)  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) e valore assoluto di granulociti neutrofili (ANC)  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) entro i limiti normali standardizzati.

L'aggiustamento della dose è indicato nei pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che interagiscono da un punto di vista farmacodinamico e farmacocinetico con Clozapina Aurobindo, come le benzodiazepine o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (vedere paragrafo 4.5).

#### Passaggio da una precedente terapia con antipsicotici a Clozapina Aurobindo

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

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 mezza settimana o, preferibilmente, ad intervalli settimanali.

##### *Intervallo terapeutico*

Nella maggior parte dei pazienti, l'efficacia antipsicotica può essere ottenuta con 200–450 mg/die in dosi frazionate. La dose giornaliera complessiva può essere suddivisa in modo non uniforme, con la dose maggiore somministrata alla sera prima di andare a dormire.

##### *Dose massima*

Per ottenere il massimo beneficio terapeutico, alcuni pazienti possono richiedere dosi maggiori, in tal caso sono ammessi cauti incrementi (non oltre i 100 mg) fino ad una dose massima di 900 mg/die. Tuttavia, bisogna tenere in considerazione che la possibilità di reazioni avverse (in particolare 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 titolazione. Il trattamento deve essere mantenuto per almeno 6 mesi. Se la dose giornaliera non supera i 200 mg, si può fare ricorso ad una singola somministrazione serale.

##### *Interruzione della terapia*

In caso di sospensione programmata della terapia con Clozapina Aurobindo, 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 con Clozapina Aurobindo 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 titolare la dose fino al livello terapeutico 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 di una terapia classica

### *Terapia iniziale*

La dose iniziale non deve superare i 12,5 mg/die, somministrati alla sera. La dose può essere poi successivamente aumentata con incrementi di 12,5 mg, con al massimo due 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. Nel caso in cui la dose di 50 mg somministrata per almeno una settimana non fornisca una risposta terapeutica soddisfacente, il dosaggio può essere aumentato con cautela con incrementi settimanali di 12,5 mg.

### *Dose massima*

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

Gli aumenti di dose devono essere limitati o rimandati qualora si verificassero ipotensione ortostatica, eccessiva sedazione o confusione. 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, il dosaggio di Clozapina Aurobindo può essere ancora aumentato con incrementi di 12,5 mg a settimana fino ad un massimo di 100 mg/die, somministrati in una o due dosi separate (vedere sopra).

### *Interruzione della terapia*

Si raccomanda una riduzione graduale della dose di 12,5 mg alla 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.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione epatica*

I pazienti con compromissione epatica devono assumere Clozapina Aurobindo 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 Aurobindo nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 16 anni non sono state ancora stabilite. Il farmaco non deve pertanto essere usato in questo gruppo di pazienti sino a quando non saranno disponibili ulteriori 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 limitare i successivi incrementi a 25 mg/die.

### Modo di somministrazione

Clozapina Aurobindo è somministrato per via orale.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Pazienti che non possono essere sottoposti ad esami ematologici regolari.

- Storia di granulocitopenia/agranulocitosi tossica o idiosincratca (ad eccezione di granulocitopenia/agranulocitosi per precedente chemioterapia).
- Storia di agranulocitosi indotta da trattamento con clozapina.
- 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.
- Compromissione della funzionalità del midollo osseo.
- Epilessia non controllata.
- Psicosi alcolica ed altre psicosi tossiche, intossicazione da farmaci, condizioni comatose.
- Collasso circolatorio e/o depressione del SNC da qualsiasi causa.
- Gravi disturbi renali o cardiaci (ad es. miocardite).
- Malattia epatica in corso associata a nausea, anoressia o ittero; malattia epatica progressiva; insufficienza epatica.
- Ileo paralitico.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Agranulocitosi

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

A causa dei rischi associati alla clozapina, il suo uso deve essere limitato a pazienti in cui la terapia è indicata come riportato al paragrafo 4.1 e:

- che hanno inizialmente un 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
- nei quali la conta leucocitaria e dei granulociti neutrofili può essere effettuata regolarmente ogni settimana durante le prime 18 settimane di trattamento e ad intervalli di almeno 4 settimane nel periodo successivo. Il monitoraggio deve continuare durante tutto il trattamento e per 4 settimane dopo la completa sospensione della clozapina.

Prima di iniziare la terapia con clozapina, i pazienti devono essere sottoposti ad un esame ematologico (vedere "agranulocitosi") e ad 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), e questi pazienti dovranno essere sottoposti al trattamento solo se i benefici attesi superano chiaramente i rischi (vedere paragrafo 4.3). Il medico deve prendere in considerazione l'eventualità di effettuare un ECG prima dell'inizio del trattamento.

Ai medici che prescrivono il farmaco è richiesto il pieno rispetto delle misure di sicurezza previste.

Prima dell'inizio del trattamento, i medici devono assicurarsi, per quanto a loro 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 di 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 con clozapina.

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, che possono essere indicativi di neutropenia. I pazienti e le persone che si prendono cura di loro, devono essere informati che, in caso di insorgenza di uno qualunque di tali sintomi, deve essere eseguita immediatamente una conta leucocitaria. Si consiglia ai medici prescrittori di tenere un registro dei risultati degli esami ematologici eseguiti dai propri pazienti e di adottare tutte le misure necessarie a impedire 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 dei granulociti neutrofili (ANC)

La conta leucocitaria e l'emocromo differenziale 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 conta 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, ad intervalli di almeno 4 settimane.

I controlli devono continuare per tutta la durata del trattamento e per 4 settimane dopo l'interruzione della clozapina 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, devono essere eseguiti immediatamente una conta leucocitaria e un emocromo differenziale.

#### 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 dovesse scendere a valori compresi tra  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) e  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ), 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.

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  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ), il trattamento con clozapina dovrà essere sospeso immediatamente. La

conta leucocitaria e l'emocromo differenziale dovranno quindi essere eseguiti giornalmente e si dovrà controllare attentamente l'insorgenza di sintomi simil-influenzali o di altri sintomi che possano suggerire un'infezione.

Si raccomanda di confermare i risultati ematologici mediante due conte consecutive nei due giorni successivi; il trattamento con clozapina dovrà essere comunque interrotto dopo il primo controllo.

Dopo l'interruzione della terapia con clozapina, è necessaria una valutazione ematologica sino a completo recupero ematologico.

**Tabella 1**

Conta ematologica		Azioni necessarie
Leucociti/mm <sup>3</sup> (/l)	Granulociti neutrofili/mm <sup>3</sup> (/l)	
≥ 3500 (≥3,5x10 <sup>9</sup> )	≥ 2000 (≥2,0x10 <sup>9</sup> )	Prosecuzione trattamento con clozapina
Tra ≥3000 e <3500 (≥3,0x10 <sup>9</sup> e <3,5x10 <sup>9</sup> )	Tra ≥1500 e <2000 (≥1,5x10 <sup>9</sup> e <2,0x10 <sup>9</sup> )	Prosecuzione trattamento con clozapina, emocromo due volte a settimana sino a stabilizzazione o aumento dei valori
<3000 (<3,0x10 <sup>9</sup> )	<1500 (<1,5x10 <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 ulteriormente scendere sotto i 2000/mm<sup>3</sup> (2,0x10<sup>9</sup>/l) o il valore assoluto dei granulociti neutrofili sotto i 1000/mm<sup>3</sup> (1,0x10<sup>9</sup>/l), è necessario inviare immediatamente il paziente presso un ematologo esperto.**

#### 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 essere più ri-esposti a clozapina (vedi sopra).

Si incoraggiano i medici prescrittori ad archiviare tutti i risultati degli esami ematologici dei propri pazienti e di adottare tutte le misure necessarie per impedire che il paziente in futuro venga accidentalmente riesposto al trattamento con clozapina.

#### Sospensione della terapia per altri motivi

I 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, devono 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 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).

#### Altre precauzioni

##### Questo medicinale contiene lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

##### Eosinofilia

In caso di **eosinofilia**, si raccomanda di interrompere il trattamento con clozapina se la conta degli eosinofili dovesse superare i 3000/mm<sup>3</sup> (3,0x10<sup>9</sup>/l); la terapia deve essere ripresa solo dopo che la conta degli eosinofili è scesa sotto i 1000/mm<sup>3</sup> (1,0x10<sup>9</sup>/l).

### Trombocitopenia

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

### Patologie cardiovascolari

Durante il trattamento con clozapina può verificarsi **ipotensione ortostatica**, con o senza sincope. Raramente il collasso può essere profondo e può essere accompagnato da arresto cardiaco e/o respiratorio. Tali eventi si verificano con maggiore probabilità con l'uso concomitante di una benzodiazepina o di qualsiasi altro agente psicotropo (vedere paragrafo 4.5) e durante la fase iniziale di aggiustamento della dose in associazione a un incremento posologico 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 sia in posizione eretta che in posizione supina.

L'analisi dei dati di sicurezza suggerisce che l'uso di clozapina è associato ad un incremento del rischio di **miocardite**, in particolare (ma non solo) durante i primi due mesi di trattamento. Alcuni casi di miocardite hanno avuto esito fatale. 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 insorgere per i pazienti che presentano tachicardia persistente a riposo, in particolare nei primi due mesi di trattamento, e/o palpitazioni, aritmie, dolore toracico, ed altri segni e sintomi di insufficienza cardiaca (ad es. sensazione inspiegabile di affaticamento, dispnea, tachipnea), o sintomi simili a quelli di infarto miocardico. Altri sintomi che possono essere presenti includono quelli simil-influenzali. Se si sospetta miocardite o cardiomiopatia, il trattamento con clozapina deve essere immediatamente interrotto e il paziente indirizzato subito ad un cardiologo.

Nei pazienti a cui viene diagnosticata una cardiomiopatia durante il trattamento con clozapina, esiste la possibilità di sviluppare malfunzionamento della valvola mitrale. Il malfunzionamento della valvola mitrale è stato riportato nei casi di cardiomiopatia correlata al trattamento con clozapina. In questi casi di malfunzionamento della valvola mitrale, si è verificato lieve o moderato rigurgito mitralico sull'ecocardiografia bidimensionale (2DEco) (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con miocardite o cardiomiopatia indotta da clozapina non devono essere più esposti a clozapina.

### Infarto del miocardio

Successivamente alla commercializzazione ci sono state inoltre alcune segnalazioni di **infarto del miocardio**, in alcuni casi con esiti fatali. 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 la 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 di circa 3 volte del rischio di **eventi avversi cerebrovascolari**. 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) con 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 si devono 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 sono state segnalate convulsioni correlate alla dose. In questi casi, la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2) e, se necessario, deve essere iniziato un trattamento anticonvulsivante.

### Effetti anticolinergici

La clozapina esercita attività anticolinergica, che può provocare l'insorgenza di effetti indesiderati che interessano tutto l'organismo. In presenza di **ingrossamento della prostata** e **glaucoma ad angolo chiuso** è necessario un attento controllo. Probabilmente a causa delle sue proprietà anticolinergiche, la clozapina è stata associata a **compromissione della peristalsi intestinale** di intensità variabile, che vanno dalla **stipsi** all'**occlusione intestinale**, alla **formazione di fecalomi** e all'**ileo paralitico, megacolon e infarto intestinale/ischemia** (vedere paragrafo 4.8). In rari casi questi episodi sono risultati fatali. Si deve prestare particolare attenzione a quei pazienti che stanno ricevendo trattamenti concomitanti che possono notoriamente causare stipsi (specialmente i farmaci con proprietà anticolinergiche, come alcuni antipsicotici, antidepressivi e trattamenti antiparkinson), così come a quei pazienti che abbiano sofferto in passato di malattie del colon e siano stati sottoposti a interventi chirurgici nella parte inferiore dell'addome, in quanto in tali casi potrebbe verificarsi un'esacerbazione della situazione. È di importanza vitale che la stipsi sia correttamente diagnosticata ed adeguatamente trattata.

### Febbre

Durante il trattamento con clozapina potrebbero verificarsi transitori **innalzamenti 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. Talvolta essa può essere associata ad un aumento o ad una diminuzione della conta leucocitaria. I pazienti con febbre devono essere attentamente esaminati in modo da escludere la possibilità di un'infezione concomitante o un'agranulocitosi in via di sviluppo. In presenza di febbre elevata, deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti della **sindrome neurolettica maligna (SNM)**. Se la diagnosi di SNM viene confermata, la clozapina deve essere interrotta immediatamente e si deve dare inizio ad adeguate cure mediche.

### Cadute

Clozapina Aurobindo può causare convulsioni, sonnolenza, ipotensione posturale, instabilità motoria e sensoriale, che può portare a cadute e conseguentemente a fratture o altre lesioni. Per i pazienti con malattie, condizioni o che assumono farmaci che potrebbero esacerbare questi effetti, bisogna effettuare la valutazione del rischio di caduta all'inizio del trattamento antipsicotico e ricorrentemente per i pazienti in terapia antipsicotica a lungo termine.

### Alterazioni metaboliche

I farmaci antipsicotici atipici, inclusa la 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 alcune alterazioni metaboliche, ciascun farmaco in questa classe ha il suo specifico profilo.

### Iperglicemia

Raramente, durante il trattamento con clozapina sono state segnalate alterazioni 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 (ad 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 sia all'inizio del

trattamento e che periodicamente 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, inclusa clozapina, sono state osservate alterazioni indesiderate dei livelli di lipidi. Nei pazienti in trattamento con clozapina si raccomanda di effettuare un monitoraggio clinico, inclusa la valutazione dei lipidi al basale e durante il follow-up periodico.

#### 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

In seguito alla brusca interruzione della somministrazione di clozapina sono state segnalate reazioni acute da astinenza, pertanto si raccomanda una graduale sospensione della terapia. Qualora sia necessario interrompere bruscamente il trattamento (ad es. a causa 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

In caso di pazienti con malattie epatiche stabili preesistenti, la 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 test per la funzionalità epatica. Se l'innalzamento dei valori è clinicamente significativo (più di tre volte il limite superiore 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 ad una dose più bassa (vedere paragrafo 4.2).

Durante la terapia con clozapina può verificarsi ipotensione ortostatica ed è stata inoltre segnalata tachicardia, anche prolungata. I pazienti di età uguale o superiore a 60 anni, in particolare quelli con funzionalità cardiovascolare compromessa, possono risultare più sensibili a questi effetti.

I pazienti di età uguale o superiore a 60 anni possono anche essere 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 approvato per il trattamento di disturbi comportamentali correlati alla demenza.

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

### Controindicazioni per l'uso concomitante

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

Antipsicotici depot a lunga durata d'azione (che hanno un potenziale effetto mielosoppressivo) non devono essere usati contemporaneamente a clozapina, in quanto questi non possono essere rimossi rapidamente dall'organismo se necessario, per esempio in caso di neutropenia (vedere paragrafo 4.3).

L'alcol non deve essere assunto contemporaneamente a clozapina, a causa del possibile potenziamento dell'effetto sedativo.

#### Precauzioni incluso l'aggiustamento della dose

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 altre sostanze psicotrope. Questi pazienti possono andare incontro ad un maggior rischio di collasso circolatorio che, in rari casi, può essere profondo e portare ad arresto cardiaco e/o respiratorio. Non è chiaro se il collasso cardiaco o respiratorio possa essere prevenuto con un aggiustamento della dose.

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 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 e, per prevenire 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. 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 (incluse le combinazioni di estrogeni e progesterone o il progesterone da solo) sono inibitori dei citocromi CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C19. Pertanto l'inizio o l'interruzione dei contraccettivi ormonali può richiedere un aggiustamento della dose di clozapina in base alle esigenze cliniche individuali.

Poiché le concentrazioni plasmatiche di 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 bevande contenenti caffeina è necessario modificare la dose di clozapina. In caso si smetta di fumare improvvisamente, le concentrazioni plasmatiche di clozapina possono aumentare, portando a un maggior rischio di effetti avversi.

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 note per indurre gli enzimi del citocromo P450 può portare a una diminuzione dei livelli plasmatici di clozapina, con conseguente riduzione dell'efficacia. Le sostanze note per indurre l'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 noti di CYP1A2, come per esempio l'omeprazolo, possono portare ad una diminuzione dei livelli di clozapina. Si deve tener conto della possibile diminuzione di efficacia della clozapina quando questa viene usata in combinazione con queste sostanze.

#### Altre interazioni

L'uso concomitante di litio o di altre sostanze attive sul SNC può aumentare il rischio di sviluppo 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 quando la clozapina è stata somministrata contemporaneamente all'acido valproico. Questi effetti sono probabilmente dovuti ad interazioni farmacodinamiche, il cui meccanismo non è ancora stato determinato.

Occorre inoltre prestare particolare attenzione ai pazienti trattati contemporaneamente con altre sostanze 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 che segue. 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), penicillamina, agenti citotossici e antipsicotici depot parenterali a lunga durata d'azione	Interagiscono e aumentano il rischio e/o la gravità di depressione del midollo osseo.	Clozapina <b>non deve essere usata</b> 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 di collasso circolatorio, che può portare ad arresto cardiaco e/o respiratorio.	Sebbene tali episodi si verifichino raramente, si deve prestare cautela quando si usano questi farmaci contemporaneamente. Le segnalazioni suggeriscono 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 queste sostanze tramite la sua attività anticolinergica additiva.	Tenere sotto controllo i pazienti per verificare l'insorgenza di effetti collaterali di tipo anticolinergico, ad esempio stipsi, in particolare quando questi farmaci vengono usati per controllare l'ipersalivazione.

Antipertensivi	Clozapina può potenziare gli effetti ipotensivi di queste sostanze tramite i suoi effetti simpaticomimetici antagonisti.	Si consiglia cautela quando clozapina è usata contemporaneamente a farmaci antipertensivi. I pazienti devono essere avvisati del rischio di ipotensione, soprattutto durante il periodo iniziale di titolazione della dose.
Alcol, inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO), farmaci depressori del SNC, compresi i narcotici e le benzodiazepine	Gli effetti centrali sono potenziati. In caso di uso concomitante con queste sostanze, si verificano depressione del SNC additiva e interferenza sulle performance cognitive e motoria.	Si consiglia cautela quando clozapina è usata 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'uso di macchinari.
Sostanze con elevato legame alle proteine plasmatiche (es. warfarin e digossina)	Clozapina può determinare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di queste sostanze a causa dello 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 al regime con clozapina può determinare una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di clozapina.	Se deve essere somministrata fenitoina, i pazienti devono essere attentamente monitorati per verificare la possibile ricomparsa o il peggioramento di sintomi psicotici.
Litio	L'uso concomitante può aumentare il rischio di sviluppo di sindrome neurolettica maligna (SNM).	Tenere sotto controllo i pazienti per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di SNM.
Sostanze che inducono il CYP1A2 (es. omeprazolo)	L'uso concomitante può ridurre i livelli di clozapina.	Si deve considerare una potenziale efficacia ridotta della clozapina.
Sostanze che inibiscono il CYP1A2 come ad esempio fluvoxamina, caffeina, ciprofloxacina, perazina o contraccettivi ormonali (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	L'uso concomitante può aumentare i livelli di clozapina.	Possibilità di aumento degli effetti avversi. Si deve prestare attenzione anche quando si interrompe la somministrazione concomitante di medicinali che inibiscono il CYP1A2 o il CYP3A4 in quanto potrebbe esserci una diminuzione dei livelli di clozapina. L'effetto di inibizione di CYP2C19 può essere minimo.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Sono disponibili solo limitati dati clinici riferiti a donne in gravidanza 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 prescrivere 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 e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata

dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, sofferenza respiratoria, disturbi della nutrizione. Pertanto, i neonati devono essere attentamente monitorati.

#### Allattamento

Studi su animali suggeriscono che la clozapina è escreta nel latte materno ed ha un effetto sui lattanti; pertanto, le madri sottoposte a trattamento con clozapina non devono allattare al seno.

#### Fertilità

I pochi dati disponibili relativi agli effetti di clozapina sulla fertilità umana 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 corrispondono ad una dose equivalente 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. Le donne in età fertile devono assumere adeguate misure contraccettive.

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo degli eventi avversi 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 di questo rischio, il suo uso 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 consapevole di altre reazioni avverse, rare ma gravi, che possono essere diagnosticate ad uno stadio precoce solo grazie ad un'attenta osservazione e all'anamnesi del paziente, al fine di prevenire morbilità e mortalità.

Le più gravi reazioni avverse riscontrate 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, capogiro (esclusa vertigine) e disturbi psicotici.

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Lo sviluppo di granulocitopenia e agranulocitosi è un rischio intrinseco al trattamento con clozapina. Sebbene tali reazioni siano in genere reversibili alla sospensione del trattamento, l'agranulocitosi può portare a sepsi e risultare fatale. Poiché al fine di prevenire lo svilupparsi di un'agranulocitosi potenzialmente fatale è richiesta la sospensione immediata del trattamento, è obbligatorio eseguire il controllo della conta leucocitaria (vedere paragrafo 4.4). La Tabella 3 che segue riassume 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 settimane-persona<sup>2</sup> di osservazione</b>
-------------------------------	--

Settimane 0–18	32,0
Settimane 19–52	2,3
Settimana 53 e oltre	1,8

<sup>1</sup> Dati ricavati dai registri del Clozapine Patient Monitoring Service lifetime registry, Regno Unito, dal 1989 al 2001.

<sup>2</sup> Il valore tempo–persona è la somma delle unità individuali di tempo durante le quali i pazienti inseriti nel registro sono stati esposti a clozapina prima di sviluppare agranulocitosi. Per esempio, 100.000 settimane–persona possono essere osservate in 1.000 pazienti che sono stati 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 Clozapine 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 alterazioni 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 clozapina, i livelli di glucosio si sono normalizzati nella maggior parte dei pazienti, e in alcuni casi l'iperglicemia è ricomparsa una volta ripristinato il trattamento. Sebbene la maggior parte dei pazienti presentasse fattori di rischio per il diabete mellito non insulino-dipendente, l'iperglicemia è stata documentata anche in pazienti senza fattori di rischio noti (vedere paragrafo 4.4).

#### Patologie del sistema nervoso

Le reazioni avverse molto comuni osservate includono 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 hanno più probabilità di verificarsi quando la dose viene aumentata rapidamente e in pazienti con epilessia preesistente. In tali casi, 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 è stata segnalata 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 della titolazione della dose. Con clozapina è stato segnalato collasso circolatorio in seguito a profonda ipotensione, in particolare associato ad 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 della clozapina. Il

significato clinico di queste 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 (circa nel 14%) e le pericarditi/versamenti pericardici 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, dolore toracico e altri segni e sintomi di insufficienza cardiaca (ad es. sensazione inspiegabile di affaticamento, dispnea, tachipnea) o sintomi simili a quelli di infarto miocardico. Altri sintomi che possono essere presenti in aggiunta a quelli sopra indicati sono quelli simil-influenzali.

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

#### Patologie vascolari

Sono stati segnalati rari casi di tromboembolia.

#### Patologie respiratorie

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

#### Patologie gastrointestinali

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

#### Patologie epatobiliari

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

#### Patologie renali

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

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

Sono stati segnalati casi molto rari di priapismo.

#### Patologie sistemiche

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

Sono state segnalate reazioni acute da sospensione (vedere paragrafo 4.4).

#### Elenco delle reazioni avverse:

La tabella seguente (Tabella 4) riassume le reazioni avverse accumulate da segnalazioni effettuate spontaneamente e durante gli studi clinici.

**Tabella 4:** Stima della frequenza delle reazioni avverse emergenti dal trattamento da relazioni spontanee e dagli studi clinici. Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  to  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1,000$  to  $<1/100$ ), rara ( $\geq$



1/10,000 to <1/1,000), molto rara (<1/10,000), non nota (non può essere definite dai dati disponibili).

### **Infezioni e infestazioni**

Non nota: Sepsì\*

### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

Comune: Leucopenia/diminuzione della conta leucocitaria/neutropenia, eosinofilia, leucocitosi

Non comune: Agranulocitosi

Rara: Anemia

Molto rara: Trombocitopenia, trombocitemia

### **Disturbi del sistema immunitario**

Non nota: Angioedema\*, vasculite leucocitoclastica\*

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

Comune: Aumento di peso

Rara: Diabete mellito, alterata tolleranza al glucosio, obesità\*

Molto rara: Coma iperosmolare, chetoacidosi, iperglicemia grave, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia

### **Disturbi psichiatrici**

Comune: Disartria

Non comune: Disfemia

Rara: Agitazione, irrequietezza

### **Patologie del sistema nervoso**

Molto comune: Sonnolenza/sedazione, capogiro

Comune: Crisi epilettiche/convulsioni/spasmi mioclonici, sintomi extrapiramidali, acatisia, tremore, rigidità, cefalea

Non comune: Sindrome neurolettica maligna

Rara: Confusione, delirium

Molto rara: Discinesia tardiva, comportamenti ossessivo/compulsivi

Non nota: Sindrome colinergica (dopo brusca interruzione del trattamento)\*, alterazioni elettroencefalografiche\*, pleurotono\*

### **Patologie dell'occhio**

Comune: Visione offuscata

### **Patologie cardiache**

Molto comune: Tachicardia

Comune: Alterazioni elettrocardiografiche

Rara: Collasso circolatorio, aritmie, miocardite, pericardite/versamento pericardico

Molto rara: Cardiomiopatia, arresto cardiaco

Non nota: Infarto miocardico che può risultare fatale\*, miocardite che può risultare fatale\*, dolore toracico/angina pectoris\*, fibrillazione atriale\*, palpitazioni\*, malfunzionamento della valvola mitrale associata a cardiomiopatia legata all'uso di clozapina\*

### **Patologie vascolari**

Comune: Sincope, ipotensione posturale, ipertensione

Rara: Tromboembolia

Non nota: Ipotensione\*, tromboembolia venosa

### **Patologie respiratorie, toraciche e mediasiniche**

Rara: Aspirazione del cibo ingerito, polmonite e infezione delle basse vie respiratorie che possono risultare fatali, sindrome da apnea notturna\*

Molto rara: Depressione respiratoria/arresto respiratorio

Non nota: Vesamento pleurico\*, congestione nasale\*

### **Patologie gastrointestinali**

Molto comune: Stipsi, ipersalivazione  
Comune: Nausea, vomito, anoressia, bocca secca  
Rara: Disfagia  
Molto rara: Occlusione intestinale/ileo paralitico/formazione di fecalomi, ingrossamento della ghiandola parotide  
Non nota: Megacolon che può risultare fatale\*, infarto intestinale/ischemia che può risultare fatale\*, diarrea\*, fastidio addominale/bruciore di stomaco/dispepsia\*, colite\*

### **Patologie epatobiliari**

Comune: Enzimi epatici elevati  
Rara: Pancreatite, epatite, ittero colestatico  
Molto rara: Necrosi epatica fulminante  
Non nota: Steatosi epatica\*, necrosi epatica\*, epatotossicità\*, fibrosi epatica\*, cirrosi epatica\*, disturbi epatici inclusi quegli eventi epatici che portano a conseguenze pericolose per la vita come danno al fegato (epatico, colestatico e misto), insufficienza epatica che può essere fatale e trapianto di fegato\*

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

Molto rara: Reazioni cutanee  
Non nota: Disturbo della pigmentazione\*

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

Non nota: Rabdomiolisi\*, debolezza muscolare\*, spasmi muscolari\*, dolore muscolare\*, lupus eritematoso sistemico

### **Patologie renali e urinarie**

Comune: Ritenzione urinaria, incontinenza urinaria  
Molto rara: Nefrite interstiziale  
Non nota: Insufficienza renale\*, enuresi notturna\*

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

Non nota: Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)

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

Molto rara: Priapismo  
Non nota: Eiaculazione retrograda\*

### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Comune: Ipertermia benigna, disturbi della sudorazione/regolazione della temperatura, febbre, affaticamento  
Molto rara: Morte improvvisa inspiegata  
Non nota: Polisierosite\*

### **Esami diagnostici**

Rara: CPK aumentata

### **Lesioni, avvelenamento e complicanze procedurali**

Non comune: Cadute (associate a convulsioni indotte da clozapina, sonnolenza, ipotensione posturale, instabilità motoria e sensoriale)\*

\* 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 possono essere associati a torsioni di punta, sebbene non ci sia alcuna relazione causale definitiva 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

#### Segni e sintomi

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

#### Trattamento

Non ci sono antidoti specifici per clozapina.

Lavanda gastrica e/o somministrazione di carbone attivo entro le prime 6 ore dall'ingestione del farmaco. E' improbabile che la dialisi peritoneale e l'emodialisi siano efficaci. Trattamento sintomatico sotto continuo monitoraggio cardiaco, controllo della respirazione, monitoraggio degli elettroliti e dell'equilibrio acido-base. L'uso di epinefrina deve essere evitato nel trattamento dell'ipotensione a causa della possibilità di una "inversione degli effetti dell'adrenalina".

È necessaria una stretta sorveglianza medica per almeno 5 giorni, a causa della possibilità 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 amfetamina. Ha solo una debole attività di blocco dei recettori dopaminergici D1, D2, D3 e D5, ma mostra elevata affinità per il recettore D4.

#### Effetti farmacodinamici

Clozapina ha potenti effetti anti-alfa-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 dimostrata efficace nell'alleviare 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 collaterali di tipo parkinsoniano e acatisia. Al contrario degli antipsicotici classici, clozapina provoca un aumento scarso o nullo di prolattina, evitando così effetti avversi quali ginecomastia, amenorrea, galattorrea e impotenza.

Una reazione avversa potenzialmente grave causata dalla terapia con clozapina è l'insorgenza di granulocitopenia e agranulocitosi, la cui incidenza è stimata rispettivamente intorno al 3% e allo 0,7%. Alla luce di questo rischio, l'uso di clozapina deve essere limitato a pazienti resistenti al trattamento o, solo per 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 del sangue (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

La clozapina è soggetta a un moderato metabolismo di primo passaggio, che comporta una biodisponibilità assoluta dal 50 al 60%.

### Distribuzione

Allo stato stazionario, con due somministrazioni al giorno, il picco dei livelli ematici si manifesta in media dopo 2,1 ore (range: da 0,4 a 4,2 ore) e il volume di distribuzione è di 1,6 l/kg. La clozapina si lega per circa il 95% alle proteine plasmatiche.

### Biotrasformazione/Metabolismo

La clozapina è quasi completamente metabolizzata prima dell'escrezione da CYP1A2 e CYP3A4, e in parte da CYP2C19 e CYP2D6. Dei suoi principali metaboliti, solo il demetil-metabolita si è dimostrato attivo. Le sue attività farmacologiche sono simili a quella della clozapina, ma sono considerevolmente più deboli e di minor durata.

### Eliminazione

La sua eliminazione è bifasica, con un'emivita terminale media di 12 ore (intervallo: da 6 a 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. Nelle urine e nelle feci si trovano solo tracce di farmaco immodificato, in quanto il 50% circa della dose somministrata viene escreta come metaboliti nelle urine e il 30% nelle feci.

### Linearità/Non-linearità

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

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## 6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato  
Amido di mais  
Povidone (K-30)  
Silice colloidale anidra  
Talco  
Magnesio stearato

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

2 anni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperature inferiore ai 30°C.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Clozapina Aurobindo sono confezionate in blister PVC-Alluminio.

### **Confezioni:**

*Confezione blister:* 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l., via San Giuseppe, 102 – 21047 Saronno (VA)

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

046028015 - "25 Mg compresse" 28 Compresse in blister PVC/ AI  
046028027 - "100 Mg compresse" 28 Compresse in blister PVC/ AI

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO