

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clopixol Acutard 50 mg/ml ενέσιμο ελαιώδες διάλυμα

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Zucloperithiol acetate 50 mg/ml

Για την πλήρη λίστα εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο ελαιώδες διάλυμα.

Διαυγές, κιτρινωπό έλαιο, πρακτικά ελεύθερο σωματιδίων

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αρχική θεραπεία οξέων ψυχωτικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της μανίας, και των παροξύνσεων των χρόνιων ψυχώσεων.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Ενήλικες

Η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη κατάσταση του ασθενούς.

Το δοσολογικό εύρος φυσιολογικά θα πρέπει να είναι 50-150 mg (1-3 ml) ενδομυϊκά, επαναλαμβανόμενα εάν κρίνεται απαραίτητο, καλύτερα μετά από 2 έως 3 ημέρες. Σε λίγους ασθενείς μπορεί να χρειαστεί μία επιπλέον ένεση 24 έως 48 ώρες μετά από την πρώτη ένεση.

Το Zucloperithiol acetate δεν συνιστάται για μακροχρόνια χορήγηση και η διάρκεια της θεραπείας δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις δύο εβδομάδες. Η μέγιστη συνολική δόση κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 400 mg και ο αριθμός των ενέσεων δεν μπορεί να υπερβαίνει τις τέσσερις.

Κατά τη θεραπεία συντήρησης η θεραπεία μπορεί να συνεχίζεται με από του στόματος Zucloperithiol ή με ενδομυϊκό Zucloperithiol decanoate ακολουθώντας τις παρακάτω οδηγίες:

##### 1) Αλλαγή σε Zucloperithiol από του στόματος

2 έως 3 ημέρες μετά από τη τελευταία ένεση με Zucloperithiol acetate ο ασθενής ο οποίος ήταν σε θεραπεία με 100 mg Zucloperithiol acetate θα πρέπει να ξεκινήσει με δοσολογία περίπου 40 mg τη ημέρα από το στόμα, εάν είναι δυνατόν σε μοιρασμένες δόσεις. Εάν κριθεί απαραίτητο η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω κατά 10-20 mg κάθε 2 έως 3 ημέρες έως τα 75 mg την ημέρα ή περισσότερο.

##### 2) Αλλαγή σε Zucloperithiol decanoate

Ταυτόχρονα με την (τελευταία) ένεση του Zucloperithiol acetate (100 mg), 200-400 mg (1-2 ml) της Zucloperithiol decanoate 200 mg/ml θα πρέπει να χορηγούνται ενδομυϊκά και η χορήγηση να επαναλαμβάνεται κάθε 2<sup>η</sup> εβδομάδα. Μπορεί να απαιτηθούν υψηλότερες δόσεις ή μικρότερα χρονικά μεσοδιαστήματα.

Το Zucloperithiol acetate και το Zucloperithiol decanoate μπορούν να αναμιχθούν σε μία σύριγγα και να χορηγηθούν ως μία ένεση (συγχορήγηση).

Οι επαναληπτικές δόσεις του Zucloperithiol decanoate και τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των ενέσεων θα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς.

##### Ηλικιωμένοι

Η δοσολογία ίσως χρειάζεται μια μειωθεί στους ηλικιωμένους ασθενείς. Η μέγιστη δόση ανά ένεση πρέπει να είναι 100mg.

##### Παιδιά

Το Clopixol δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά λόγω απουσίας κλινικής εμπειρίας.

### Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Το Clopixon μπορεί να χορηγείται στις συνήθεις δόσεις σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

### Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Οι ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία θα πρέπει να λαμβάνουν μισές από τις συνιστώμενες δοσολογίες και συνιστάται εάν είναι δυνατόν ο προσδιορισμός επιπέδων ορού.

### Μέθοδος χορήγησης

Το Clopixon χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση στο άνω εξωτερικό τεταρτημόριο της περιοχής του γλουτού. Όγκοι ενέσιμου διαλύματος, οι οποίοι υπερβαίνουν τα 2 ml θα πρέπει να μοιράζονται σε δύο διαφορετικά σημεία ένεσης. Η τοπική ανεκτικότητα είναι καλή.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα, καταγράφονται στην παράγραφο 6.1.

Κυκλοφορική καταπληξία, καταστολή του επιπέδου συνείδησης οιασδήποτε αιτιολογίας (πχ δηλητηρίαση από αλκοόλ, βαρβιτουρικά, ή οπιοειδή), κώμα.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το Zuclorentihoxol πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας, υπερτροφία του προστάτη, ηπατική/νεφρική ανεπάρκεια, σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια, υπό/υπέρ-θυρεοειδισμό, μασσθένεια Gravis, φαιοχρωμοκύττωμα, παθήσεις του αίματος, επιληψία και νόσο του Parkinson.

Έχουν περιγραφεί συμπτώματα απόσυρσης, μετά από απότομη διακοπή νευροληπτικών φαρμάκων, τα οποία περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, εφίδρωση και αϋπνία. Μπορεί επίσης να παρουσιαστεί επανεμφάνιση ψυχωσικών συμπτωμάτων καθώς επίσης και έναρξη ακούσιων κινήσεων (όπως ακαθήςια, δυστονία και δυσκινησία). Για τους λόγους αυτούς συνιστάται σταδιακή διακοπή της θεραπείας.

Η πιθανότητα ανάπτυξης κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου (υπερθερμία, μυϊκή δυσκαμψία, διακυμάνσεις του επιπέδου συνείδησης, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος) υφίσταται με οποιοδήποτε νευροληπτικό. Ο κίνδυνος είναι πιθανώς μεγαλύτερος με τους πιο ισχυρούς παράγοντες. Οι ασθενείς με προϋπάρχον οργανικό ψυχοσύνδρομο, νοητική καθυστέρηση και κατάχρηση οπιοειδών και αλκοόλ είναι οι πλέον αντιπροσωπευόμενοι στα θανατηφόρα περιστατικά.

Θεραπεία: Διακοπή των νευροληπτικών. Συμπτωματική θεραπεία και χρήση γενικών υποστηρικτικών μέτρων. Η δαντρολένη και η βρωμοκρυπτίνη μπορεί να βοηθήσουν.

Τα συμπτώματα μπορεί να επιμείνουν για περισσότερο από μία εβδομάδα μετά την διακοπή της από του στόματος χορήγησης νευροληπτικών και ίσως και περισσότερο όταν σχετίζονται με φαρμακοτεχνικές μορφές depot των φαρμάκων.

Όπως και τα άλλα νευροληπτικά το Zuclorentihoxol acetate θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με οργανικό ψυχοσύνδρομο, σπασμούς και προχωρημένη ηπατική νόσο.

Όπως περιγράφεται και για άλλα ψυχοτρόπα το Zuclorentihoxol acetate μπορεί να μεταβάλει την ανταπόκριση στην ινσουλίνη και τη γλυκόζη και να απαιτηθεί προσαρμογή της αντιδιαβητικής θεραπείας στους διαβητικούς ασθενείς.

Όπως και με άλλα φάρμακα τα οποία ανήκουν στη θεραπευτική κατηγορία των αντιψυχωσικών το Zuclorentihoxol acetate μπορεί να προκαλέσει παράταση του QT. Το επίμονο παρατεταμένο διάστημα QT μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για κακοήθεις αρρυθμίες. Γι αυτό το λόγο το Zuclorentihoxol acetate θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ευάλωτα άτομα (με υποκαλιαιμία, υπομαγνησία ή γενετική προδιάθεση) και σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακών διαταραχών, πχ παράταση του QT, σημαντική βραδυκαρδία (<50 χτύποι ανά λεπτό), πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη αναστρέψιμη καρδιακή ανεπάρκεια, ή καρδιακή αρρυθμία. Η συγχορήγηση με άλλα αντιψυχωσικά θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Έχουν αναφερθεί περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Εφόσον ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσικά, συχνά παρουσιάζουν επίκτητους παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου πρέπει να εντοπίζονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zuclorentihoxol και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

#### Καρδιαγγειακά

Περίπου τριπλάσιος είναι ο κίνδυνος με μερικά άτυπα αντιψυχωσικά για ύπαρξη ανεπιθύμητων ενεργειών από το καρδιαγγειακό στις τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες στον πληθυσμό με άνοια. Ο μηχανισμός αυτής της αύξησης δεν είναι γνωστός. Ο αυξημένος κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλεισθεί και για άλλα αντιψυχωσικά ή άλλους πληθυσμούς ασθενών. Το Zuclorenthixol θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο.

#### **Αυξημένη θνητότητα σε ηλικιωμένους με άνοια**

Στοιχεία από δύο μεγάλες μελέτες παρατήρησης κατέδειξαν ότι οι ηλικιωμένοι με άνοια οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με αντιψυχωσικά, διατρέχουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με αυτούς που δεν λαμβάνουν θεραπεία. Δεν υπάρχουν στοιχεία ώστε να γίνει σαφής εκτίμηση του ακριβούς μεγέθους του κινδύνου του οποίου οι αιτίες δεν είναι γνωστές.

Το Zuclorenthixol δεν αποτελεί εγκεκριμένη για τη θεραπεία των διαταραχών συμπεριφοράς σχετιζόμενες με άνοια.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** **Συγχωρηγήσεις που απαιτούν προφύλαξη κατά τη χρήση**

Το Zuclorenthixol acetate μπορεί να ενισχύσει την κατασταλτική δράση του αλκοόλ και τη δράση των βαρβιτουρικών και άλλων αντικαταθλιπτικών του ΚΝΣ.

Τα νευροληπτικά μπορεί να αυξήσουν τη δράση των αντιυπερτασικών φαρμάκων, όπως η υδραλαζίνη και οι α-αποκλειστές. Η αντιυπερτασική δράση της γουανεθιδίνης και των ουσιών με παρόμοια δράση μειώνεται.

Η συγχωρήγηση των νευροληπτικών και του λιθίου αυξάνει το κίνδυνο νευροτοξικότητας.

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και τα νευροληπτικά αμοιβαία αναστέλλουν το ένα τον μεταβολισμό του άλλου.

Το acetate μπορεί να μειώσει τη δράση της levodopa και τη δράση των αδρενεργικών φαρμάκων.

Η συγχωρήγηση της μετοκλοπραμίδης και της πιπεραζίνης αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης εξωπυραμιδικών διαταραχών.

Το Zuclorenthixol ενισχύει πιθανώς την δράση των γενικών αναισθητικών, των αντιπηκτικών, των αντιχολινεργικών και επιμηκύνει τη δράση των αποκλειστών της νευρομυϊκής σύναψης.

Η χορήγηση Zuclorenthixol μπορεί να αναστείλει τον μεταβολισμό των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και να απορρυθμίσει τον διαβήτη.

Επειδή το Zuclorenthixol μεταβολίζεται μερικώς από το CYP2D6 η συγχωρήγηση με φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν αυτό το ένζυμο μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη κάθαρση της Zuclorenthixol.

Η αύξηση του διαστήματος QT που σχετίζεται με την αντιψυχωσική θεραπεία μπορεί να επιδεινωθεί από την συγχωρήγηση με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν σημαντική αύξηση του διαστήματος QT. Η συγχωρήγηση με τέτοια φάρμακα θα πρέπει να αποφεύγεται. Σχετικές κατηγορίες περιλαμβάνουν:

- τύπου Ia και III αντιαρρυθμικά (πχ κινιδίνη, αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη)
- μερικά αντιψυχωσικά (πχ θειοριδαζίνη)
- μερικές μακρολίδες (πχ ερυθρομυκίνη)
- μερικά αντισταμινικά (πχ τερφεναδίνη, αστεμιζόλη)
- μερικά αντιβιοτικά κινολόνης (πχ γκατιφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη)

Η παραπάνω λίστα δεν είναι εξαντλητική και άλλα συγκεκριμένα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν σημαντική αύξηση του διαστήματος QT θα πρέπει να αποφεύγονται (πχ σισαπρίδη, λίθιο).

Τα φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως τα θειαζιουδιουρητικά (υποκαλιαιμία) και τα φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό ότι αυξάνουν τη συγκέντρωση πλάσματος του Zuclorenthixol θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιούνται με προσοχή καθώς μπορεί να αυξήσουν το κίνδυνο παράτασης του QT και κακοηθών αρρυθμιών. (βλ. παράγραφο 4.4).

#### **4.6 Γονιμότητα, Κύηση και Γαλουχία**

##### **Κύηση**

Το Zuclorentihxol acetate δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν το προσδοκώμενο όφελος για την ασθενή υπερτερεί από το θεωρητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Τα νεογνά που εκτίθενται σε αντιψυχωσικά (συμπεριλαμβανομένης της zuclorentihxol) κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης διατρέχουν τον κίνδυνο για παρενέργειες που περιλαμβάνουν εξωπυραμιδικά ή / και συμπτώματα στέρσης που μπορεί να ποικίλουν σε βαρύτητα και τη διάρκεια μετά τον τοκετό. Έχουν υπάρξει αναφορές για ανησυχία, υπερτονία, υποτονία, τρόμος, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια, ή διαταραχή σίτισης. Κατά συνέπεια, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός Λόγω του ότι το Zuclorentihxol βρίσκεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα δεν θεωρείται πιθανό να επιδρά στο νεογνό όταν χρησιμοποιούνται συνήθεις θεραπευτικές δόσεις. Η δόση που προσλαμβάνεται από το νεογνό είναι μικρότερη από το 1% της σχετιζόμενης με το βάρος μητρικής δόσης (σε mg/kg). Ο θηλασμός μπορεί να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zuclorentihxol acetate εάν θεωρηθεί κλινικά σημαντικό αλλά συνιστάται παρακολούθηση του εμβρύου ιδιαίτερα κατά τις 4 πρώτες εβδομάδες μετά τη γέννησή του.

#### Γονιμότητα

Σε ανθρώπους, έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η υπερπρολακτιναιμία, γαλακτόρροια, αμηνόρροια, στυτική δυσλειτουργία και αδυναμία εκσπερμάτισης (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμβάντα αυτά μπορεί να έχουν αρνητικό αντίκτυπο στη γυναικεία και / ή ανδρική σεξουαλική λειτουργία και τη γονιμότητα.

Εάν εμφανιστεί κλινικά σημαντική υπερπρολακτιναιμία, γαλακτόρροια, αμηνόρροια ή σεξουαλικές δυσλειτουργίες θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης (εάν είναι δυνατόν) ή η διακοπή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αναστρέψιμες στην διακοπή.

Χορήγηση του zuclorentihxol σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους συνδέθηκαν με μια μικρή καθυστέρηση στο ζευγάρωμα. Σε ένα πείραμα όπου το zuclorentihxol χορηγήθηκε μέσω της τροφής, σημειώθηκε ανεπαρκής επίδοση στο ζευγάρωμα και μειωμένο ποσοστό σύλληψης.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Clopixon είναι ένα κατασταλτικό φάρμακο. Οι ασθενείς στους οποίους συνταγογραφούνται ψυχοτρόπα φάρμακα αναμένεται να έχουν κάποια διαταραχή στη γενική προσοχή και τη συγκέντρωσή τους και θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την ικανότητά τους να οδηγούν και να χειρίζονται μηχανές.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δόσοεξαρτώμενες. Η συχνότητα και η σοβαρότητα είναι στις περισσότερες περιπτώσεις μεγαλύτερες κατά την αρχική φάση της θεραπείας και μειώνονται με τη συνέχεια της θεραπείας.

Εξωπυραμιδικές αντιδράσεις μπορεί να συμβούν, ειδικότερα κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης της θεραπείας. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελεγχθούν ικανοποιητικά με τη μείωση της δόσης και/ή τη χρήση αντιπαρκινσονικών φαρμάκων. Η προφυλακτική χρήση ρουτίνας αντιπαρκινσονικών φαρμάκων δεν συνιστάται. Τα αντιπαρκινσονικά φάρμακα δεν βελτιώνουν την όψιμη δυσκινησία και μπορεί να την επιδεινώσουν. Η μείωση της δόσης ή εάν είναι δυνατόν η διακοπή της θεραπείας με ζουκλοπενθιζόλη συνιστάται. Σε επίμονη ακαθισία μπορεί να είναι χρήσιμη η χορήγηση βενζοδιαζεπίνης ή προπρανολόλης.

Οι συχνότητες λαμβάνονται από τη βιβλιογραφία και την αυθόρμητη αναφορά. Οι συχνότητες καθορίζονται ως : πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ); μη συχνές ( $\geq 1/1,000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10,000$  έως  $< 1/1,000$ ); πολύ σπάνιες ( $< 1/10,000$ ), ή άγνωστες (δεν μπορεί να υπολογισθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία).

Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών
	Σπάνιες	Παράταση του QT στο ΗΚΓ
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Σπάνιες	Θρομβοκυττοπενία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία
Διαταραχές Νευρικού	Πολύ συχνές	Υπνηλία, ακαθισία, υπερκινησία, υποκινησία

συστήματος	Συχνές	Τρόμος, δυστονία, υπέρτονια, ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία, διαταραχές της προσοχής, αμνησία, διαταραχές βάρδισης
	Όχι συχνές	Όψιμη δυσκινησία, ζωνρά αντανακλαστικά, δυσκινησία, παρκινσονισμός, συγκοπή, αταξία, διαταραχές του λόγου, υποτονία, σπασμοί, ημικρανία
	Πολύ σπάνιες	Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο
Διαταραχές οφθαλμών	Συχνές	Διαταραχή προσαρμογής, μη ομαλή όραση
	Όχι συχνές	Βολβοστροφή, μυδρίαση,
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Ίλιγγος
	Όχι συχνές	Υπερηκοΐα, εμβοές
Διαταραχές αναπνευστικού, θωρακικού και μεσοθωρακικού ,	Συχνές	Ρινική συμφόρηση, δύσπνοια
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Ξηροστομία
	Συχνές	Σιελόρροια, δυσκοιλιότητα, έμετος, δυσπεψία, διάρροια
	Όχι συχνές	Κοιλιακό άλγος, ναυτία, μετεωρισμός
Διαταραχές νεφρών και διούρησης	Συχνές	Διαταραχές ούρησης, κατακράτηση ούρων, πολυουρία
Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού	Συχνές	Υπεριδρωσία, κνησμός
	Όχι συχνές	Εξάνθημα, φωτοευαισθησία, διαταραχή μελάγχρωσης, σημηματόρροια, δερματίτιδα, πορφύρα
Διαταραχές του μυοσκελετικού και συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυαλγία
	Όχι συχνές	Μυϊκή ακαμψία, τρισμός, ραιβόκρανο
Ενδοκρινικές διαταραχές	Σπάνιες	Υπερπρωλακτιναιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Αυξημένη όρεξη, αύξηση βάρους
	Όχι συχνές	Μειωμένη όρεξη, μείωση βάρους
	Σπάνιες	Υπεργλυκαιμία, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, υπερλιπιδαιμία
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	Υπόταση, εξάψεις
	Πολύ σπάνιες	Φλεβική θρομβοεμβολή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συχνές	Εξασθένηση, κόπωση, αδιαθεσία, πόνος
	Όχι συχνές	Δίψα, υποθερμία, πυρεξία
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές ήπατος και χορηφύρων	Όχι συχνές	Παθολογικές τιμές ηπατικών δοκιμασιών

	Πολύ σπάνιες	Χολοστατική ηπατίτιδα, ίκτερος
<b>Κύηση, λοχεία και περιγεννητικές συνθήκες</b>	<b>Άγνωστες</b>	<b>Σύνδρομο απόσυρσης από το φάρμακο στα νεογνά (βλέπε 4.6)</b>
Διαταραχές Αναπαραγωγικού Σύστημα και μαστού	Όχι συχνές	Αδυναμία εκσπερμάτωσης, στυτική δυσλειτουργία, διαταραχή γυναικείου οργασμού, ξηρότητα αιδοίου / κόλπου
	Σπάνιες	Γυναικομαστία, Γαλακτόρροια, αμηνόρροια, πριαπισμός
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αϋπνία, κατάθλιψη, άγχος, νευρική κατάσταση, παθολογικά όνειρα, διέγερση, μείωση σεξουαλικής επιθυμίας
	Όχι συχνές	Απάθεια, εφιάλτες, αύξηση σεξουαλικής επιθυμίας, σύγχυση.

Όπως και με τα άλλα φάρμακα τα οποία ανήκουν στη θεραπευτική κατηγορία των αντιψυχωσικών, σπάνιες περιπτώσεις παράτασης του QT, κοιλιακές αρρυθμίες – κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία, Torsade de Pointes και αιφνίδιος ανεξήγητος θάνατος έχουν αναφερθεί για το Zuclorentihxol (βλ. παράγραφο 4.4).

Απότομη διακοπή του Zuclorentihxol μπορεί να συνοδεύεται από συμπτώματα απόσυρσης. Τα πιο κοινά συμπτώματα είναι η ναυτία, ο έμετος, η ανορεξία, η διάρροια, το ρινόρροια, η εφίδρωση, οι μυαλγίες, οι παραισθησίες, η αϋπνία, η ανησυχία, το άγχος και η διέγερση. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να βιώσουν ιλίγγους, εναλασσόμενα αισθήματα ζέστης και κρύου, και τρόμο. Τα συμπτώματα γενικά ξεκινούν μέσα σε 1 έως 4 ημέρες από την απόσυρση και περιορίζονται μέσα σε 7 έως 14 ημέρες.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

#### Κύπρος

Στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Φαξ: + 357 22608649  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

#### Ελλάδα

Στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Εξ αιτίας του τρόπου χορήγησης συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι απίθανο να εμφανιστούν.

## Συμπτώματα

Υπνηλία, κώμα, κινητικές διαταραχές, σπασμοί, shock, υπερθερμία/υποθερμία.

Μεταβολές στο ΗΚΓ, παράταση του QT, Torsade de Pointes, καρδιακή ανακοπή και κοιλιακές αρρυθμίες έχουν αναφερθεί όταν έχει ληφθεί σε υπερδοσολογία μαζί με φάρμακα που είναι γνωστό πως επιδρούν στην καρδιά.

## Θεραπεία

Η θεραπεία είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Μετρήσεις για την υποστήριξη του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού συστήματος θα πρέπει να έχουν θεσπιστεί. Η επινεφρίνη (αδρεναλίνη) δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται καθώς μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης. Οι σπασμοί μπορούν να αντιμετωπιστούν με διαζεπάμη και οι κινητικές διαταραχές με βιπεριδένη.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

#### Φαρμακοθεραπευτική ομάδα

Αντιψυχωσικά – Παράγωγο Θειοξανθίνης

Κωδικός ATC: N 05 AF 05

#### Μηχανισμός δράσης

Το Zucloperithiol είναι ένα νευροληπτικό της ομάδας των θειοξανθινών.

Η αντιψυχωσική δράση των νευροληπτικών σχετίζεται με τον αποκλεισμό των υποδοχέων ντοπαμίνης αλλά είναι πιθανό επίσης να συνεισφέρει και ο αποκλεισμός του υποδοχέα 5-HT (5-υδροξυτρυπταμίνη).

*In vitro* το Zucloperithiol εμφανίζει μεγάλη χημική συγγένεια με τους δύο υποδοχείς ντοπαμίνης D<sub>1</sub> και D<sub>2</sub>, με τους α<sub>1</sub>-αδρενουποδοχείς και τους 5-HT<sub>2</sub> υποδοχείς αλλά δεν εμφανίζει χημική συγγένεια με τους μουσκαρινικούς χολινεργικούς υποδοχείς. Εμφανίζει ασθενή συγγένεια με τον υποδοχέα ισταμίνης (H<sub>1</sub>) και δεν έχει δράση αποκλεισμού με τον α<sub>2</sub>-αδρενουποδοχέα.

*In vivo* η συγγένεια με τα σημεία σύνδεσης στον D<sub>2</sub> υπερέχει έναντι της συγγένειας με τον D<sub>1</sub> υποδοχέα. Το Zucloperithiol acetate έχει αποδειχθεί ότι είναι ισχυρό νευροληπτικό σε όλες τις μελέτες συμπεριφοράς για τη δράση των νευροληπτικών (αποκλεισμός του υποδοχέα ντοπαμίνης). Συσχέτιση βρέθηκε ανάμεσα στις *in vivo* δοκιμασίες μοντέλων, την συγγένεια για τις θέσεις δέσμευσης στους D<sub>2</sub> υποδοχείς *in vitro* και τη μέση ημερήσια δόση των από του στόματος χορηγούμενων αντιψυχωσικών.

Όπως και τα περισσότερα άλλα νευροληπτικά το Zucloperithiol αυξάνει τα επίπεδα της προλακτίνης στον ορό.

Οι φαρμακολογικές μελέτες έδειξαν έκδηλο αποτέλεσμα 4 ώρες μετά από την παρεντερική χορήγηση του Zucloperithiol acetate σε έλαιο. Ακόμη πιο αξιοσημείωτο αποτέλεσμα καταγράφηκε κατά την περίοδο μίας έως τριών ημερών μετά από την ένεση. Κατά τη διάρκεια των επόμενων ημερών το αποτέλεσμα μειώθηκε ταχύτατα.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Κατά τη κλινική χρήση το Zucloperithiol acetate συνιστάται για την αρχική θεραπεία των οξέων ψυχώσικών επεισοδίων, της μανίας και των εξάρσεων των χρόνιων ψυχώσεων.

Μια ένεση Zucloperithiol acetate διασφαλίζει έντονη και γρήγορη μείωση των ψυχώσικών συμπτωμάτων. Η διάρκεια της δράσης είναι 2 έως 3 ημέρες και φυσιολογικά μόνο μία ή δύο ενέσεις είναι αρκετές πριν οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν σε θεραπεία από του στόματος ή depot.

Παρότι προκαλείται σημαντική μείωση ή και πλήρης εξάλειψη των πυρηνικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας όπως οι παραισθήσεις, οι ψευδαισθήσεις και οι διαταραχές της σκέψης έχει επίσης παρατηρηθεί επίδραση και στα συνοδά συμπτώματα όπως είναι η εχθρικότητα, η καχυποψία, η διέγερση και η επιθετικότητα.

Το Zucloperithiol έχει παροδική δοσοεξαρτώμενη κατασταλτική δράση. Ωστόσο μια τέτοια αρχική ηρεμιστική δράση είναι συνήθως πλεονεκτική κατά την οξεία φάση της ψύχωσης επειδή ηρεμεί τον ασθενή κατά την περίοδο πριν από την εμφάνιση της αντιψυχωσικής δράσης. Η μη ειδική κατασταλτική δράση εμφανίζεται ραγδαία μετά την ένεση, είναι σημαντική μετά από 2 ώρες και φθάνει στο μέγιστο βαθμό της σε περίπου 8 ώρες από όπου και μετά ελαττώνεται σημαντικά και παραμένει ασθενής παρά την επανάληψη της ένεσης.

Το Zucloperithiol acetate είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη θεραπεία των ψυχώσικών ασθενών οι οποίοι είναι διεγερμένοι, ανήσυχοι, εχθρικοί ή επιθετικοί.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Με την εστεροποίηση με το οξικό οξύ, το Zuclorentihicol έχει μετατραπεί σε μια περισσότερο λιπόφιλη ουσία, το Zuclorentihicol acetate. Όταν διαλύεται σε έλαιο και ενύεται ενδομυϊκά ο εστέρας διαχέεται αρκετά αργά από την ελαιώδη στην υδατική φάση οπότε και ταχύτατα υδρολύεται απελευθερώνοντας τη δραστική Zuclorentihicol

Μετά από την ενδομυϊκή ένεση η μέγιστη συγκέντρωση ορού επιτυγχάνεται σε χρονική περίοδο 24-48 ωρών (μέσος όρος 36 ώρες). Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής (εκφράζει την απελευθέρωση από το *derot*) είναι περίπου 32 ώρες.

### Διασπορά

Ο φαινομενικός όγκος διασποράς ( $V_d$ )<sub>β</sub> είναι περίπου 20 l/kg. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 98-99 %.

### Βιομετατροπή

Ο μεταβολισμός του Zuclorentihicol πραγματοποιείται μέσω τριών κύριων οδών - θειική οξειδωση, N-απαλκυλίωση της πλευρικής αλυσίδας και σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ. Οι μεταβολίτες στερούνται ψυχοφαρμακολογικής δράσης. Το Zuclorentihicol υπερέρχει των μεταβολιτών της στον εγκέφαλο και σε άλλους ιστούς.

### Απέκκριση

Ο χρόνος ημίσειας ζωής ( $T_{1/2}$ ) του Zuclorentihicol είναι περίπου 20 ώρες και η μέση συστηματική κάθαρση είναι περίπου ( $Cl_s$ ) 0.86 L/min.

Το Zuclorentihicol απεκκρίνεται κυρίως με τα κόπρανα αλλά επίσης σε κάποιο βαθμό (περίπου 10 %) με τα ούρα. Μόνον το 0.1 % της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο με τα ούρα πράγμα που δείχνει ότι το φορτίο του φαρμάκου στα νεφρά είναι αμελητέο

Στις θηλάζουσες μητέρες το Zuclorentihicol απεκκρίνεται σε μικρές ποσότητες με το μητρικό γάλα. Σε σταθερή κατάσταση, η αναλογία της μέσης τιμής της πριν από τη δόση συγκέντρωσης στο μητρικό γάλα / συγκέντρωση ορού σε γυναίκες οι οποίες λαμβάνουν από το στόμα θεραπεία ή με decaonate ήταν περίπου 0.29.

### Γραμμικότητα

Η κινητική είναι γραμμική. Το μέσο μέγιστο επίπεδο του Zuclorentihicol στον ορό, που αντιστοιχεί σε 100 mg δόσης του Zuclorentihicol acetate και είναι 102 nmol/l (41 ng/ml). Τρεις ημέρες μετά την ένεση τα επίπεδα ορού είναι περίπου το ένα τρίτο της μέγιστης δηλαδή 35 nmol/l (14 ng/ml).

### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι είναι ευρέως εξαρτώμενοι από την ηλικία των ασθενών.

### Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Βασιζόμενοι στα ανωτέρω χαρακτηριστικά για την απέκκριση είναι ρεαλιστικό να υποστηριχθεί ότι η μειωμένη νεφρική λειτουργία είναι πιθανό να μην έχει μεγάλη επίδραση στα επίπεδα του αρχικού φαρμάκου στον ορό

### Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Πολυμορφισμός

Σε μια *in vivo* έρευνα φάνηκε ότι κάποια σημεία στην πορεία του μεταβολισμού είναι αποτελούν αντικείμενο γενετικού πολυμορφισμού της οξειδωσης σπαρτεΐνης/δεβρισσοκίνης (CYP2D6).

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Οξεία τοξικότητα

Το Zuclorentihicol έχει χαμηλή οξεία τοξικότητα

### Χρόνια τοξικότητα

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας δεν υπήρξαν ευρήματα ανησυχίας για τη θεραπευτική χρήση της Zuclorentihicol.

### Τοξικότητα αναπαραγωγής

Σε μία τριών γενεών μελέτη σε αρουραίους σημειώθηκε καθυστέρηση στο ζευγάρισμα. Μετά το ζευγάρισμα δεν υπήρξε καμία επίδραση στη γονιμότητα. Σε ένα πείραμα όπου το zuclorentihicol χορηγήθηκε μέσω διατροφής σημειώθηκε ανεπαρκής επίδοση στο ζευγάρισμα και μειωμένο ποσοστό σύλληψης.



Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν έχουν δείξει στοιχεία εμβρυοτοξικής ή τερατογόνο δράσης. Σε μια περι/μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους, δόσεις των 5 και 15 mg / kg / ημέρα είχαν ως αποτέλεσμα αύξηση θνησιγένειας, μείωση στην επιβίωση των νεογνών και καθυστέρηση στην ανάπτυξή τους. Η κλινική σημαντικότητα αυτών των ευρημάτων είναι ασαφής και είναι πιθανόν ότι η επίδραση στα νεογνά προήλθε από την αμέλεια των μητέρων, οι οποίες εκτέθηκαν σε δόσεις του Zuclorenthixol και εμφάνισαν μητρική τοξικότητα.

#### Μετάλλαξη και καρκινογένεση

Το Zuclorenthixol δεν έχει μεταλλαξιγόνο ή καρκινογενετική δυναμική. Σε μία μελέτη ογκογένεσης σε ποντίκια με 30 mg/kg/ημέρα για δύο έτη (κορυφαία δοσολογία) το αποτέλεσμα ήταν μία ελαφρά μη στατιστικά σημαντική αύξηση των αδενοκαρκινωμάτων του στήθους, των αδενωμάτων των νησιδίων του παγκρέατος, των καρκινωμάτων στις γυναίκες και των παραθηλακειωδών καρκινωμάτων του θυρεοειδούς. Η ελαφρά αύξηση της επίπτωσης αυτών των όγκων είναι σύνηθες εύρημα για τους D<sub>2</sub> ανταγωνιστές οι οποίοι αυξάνουν την έκκριση προλακτίνης όταν χορηγούνται σε αρουραίους. Οι φυσιολογικές διαφορές ανάμεσα σε αρουραίους και ανθρώπους όσον αφορά στην προλακτίνη κάνουν την κλινική σημαντικότητα αυτών των ευρημάτων ασαφή αλλά είναι αποδεκτό πως δεν αποτελεί ογκογενετικό κίνδυνο για τους ασθενείς.

#### Τοπική τοξικότητα

Τοπικές μυϊκές βλάβες έχουν παρατηρηθεί μετά από ενέσεις υδατικών διαλυμάτων νευροληπτικών περιλαμβανόμενης και της Zuclorenthixol. Η μυϊκή βλάβη είναι μεγαλύτερου βαθμού μετά από τα υδατικά διαλύματα των νευροληπτικών από ότι μετά από ελαιώδη διαλύματα της οξικής και της δεκανοικής Zuclorenthixol.

### **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

#### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Triglycerides, medium-chain.

#### **6.2 Ασυμβατότητες**

Η οξική Zuclorenthixol μπορεί να αναμιγνύεται μόνο με δεκανοική Zuclorenthixol η οποία επίσης είναι διαλυμένη σε Triglycerides, medium-chain (Ph. Eur.).

Η οξική Zuclorenthixol δεν πρέπει να αναμιγνύεται με μορφές depot οι οποίες περιέχουν σιτισμικό ως βασικό συστατικό επειδή αυτό μπορεί να φέρει ως αποτέλεσμα τις οριστικές μετατροπές των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των συμμετέχουσων μορφών.

#### **6.3 Διάρκεια Ζωής**

36 μήνες

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C.

Φυλάξτε τις φύσιγγες μέσα στο εξωτερικό τους κουτί ώστε να προστατεύονται από το φως.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Άχρωμες φύσιγγες (Γυαλί τύπου I) του 1 ml.

Κουτιά των 1×1 ml και 10×1ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας στην Ελλάδα**

Lundbeck Hellas S.A

Κηφισίας 109 & Σίνα

Μαρούσι 151 24

Αθήνα

Τηλ.: +30 210 61 05 036

Fax: +30 210 61 05 039

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας στην Κύπρο**

ΧΡ. Γ. ΠΑΠΑΛΟΙΖΟΥ ΛΤΔ

Λεωφ. Κιλκίς 35, 2234 Λατσιά, Κύπρος

Τηλ.: +357 22490305

Fax: +357 22490308

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Αριθμός αδειάς κυκλοφορίας στην Ελλάδα: 40497/11-9-2008

Αριθμός αδειάς κυκλοφορίας στην Κύπρο: 11211

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Διεθνής γενέθλιος ημερομηνία: 3 Μαΐου 1976 (NL).

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης στην Ελλάδα: 16 Μαρτίου 1989

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης στην Ελλάδα: 11 Σεπτεμβρίου 2008

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης στην Κύπρο: 12 Μαΐου 1987

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης στην Κύπρο: 21 Σεπτεμβρίου 2011

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

20/10/2015