

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clopixol Depot 200 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Zucloperithiol decanoate 200 mg/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο ελαιώδες διάλυμα.

200 mg/ml: Διαυγές, υποκίτρινο, έλαιο, πρακτικά ελεύθερο σωματιδίων

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία συντήρησης της σχιζοφρένειας και άλλων ψυχώσεων ιδιαίτερα με συμπτώματα όπως οι παραισθήσεις, παραληρητικές ιδέες και διαταραχές της σκέψης μαζί με διέγερση, ανησυχία, εχθρικότητα και επιθετικότητα.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

Η δοσολογία και τα διαστήματα μεταξύ των ενέσεων θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τη κατάσταση του ασθενούς, έτσι ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη καταστολή των ψυχωσικών συμπτωμάτων με τις ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες.

*Decanoate Zucloperithiol 200 mg/ml*

Για τη θεραπεία συντήρησης το δοσολογικό εύρος είναι φυσιολογικά 200-400 mg (1-2 ml) κάθε δεύτερη έως τέταρτη εβδομάδα.

Λίγοι ασθενείς θα χρειαστούν υψηλότερες δοσολογίες ή μικρότερα χρονικά διαστήματα ανάμεσα στις δόσεις. Όγκοι ενέσιμου διαλύματος οι οποίοι υπερβαίνουν τα 2 ml θα πρέπει να χορηγηθούν σε δύο διαφορετικά σημεία.

Όταν αλλάζεται η αγωγή από Zucloperithiol χορηγούμενη από του στόματος ή από ενδομυϊκά χορηγούμενη acetate Zucloperithiol κατά τη θεραπεία συντήρησης σε decanoate Zucloperithiol τότε θα πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω οδηγίες:

*1) Αλλαγή από την Zucloperithiol από του στόματος σε decanoate Zucloperithiol*

x mg από του στόματος ημερησίως αντιστοιχούν σε 8x mg decanoate κάθε 2 εβδομάδες

x mg από του στόματος ημερησίως αντιστοιχούν σε 16x mg decanoate κάθε 4 εβδομάδες

Η από του στόματος Zucloperithiol θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδος μετά την πρώτη ένεση αλλά σε μειωμένη δοσολογία.

*2) Αλλαγή από acetate Zucloperithiol σε decanoate Zucloperithiol*

Ταυτόχρονα με την (τελευταία) ένεση της acetate Zucloperithiol (100 mg), 200-400 mg (1-2 ml) της decanoate Zucloperithiol 200 mg/ml θα πρέπει να χορηγούνται ενδομυϊκά και να

επαναλαμβάνονται κάθε 2<sup>η</sup> εβδομάδα. Μπορεί να απαιτηθούν υψηλότερες δόσεις ή συντομότερα

χρονικά μεσοδιαστήματα.

Η acetate Zucloperithixol και η decanoate Zucloperithixol μπορούν να αναμιχθούν σε μία σύριγγα και να χορηγηθούν με μία ένεση (συγχορήγηση).

Οι ασθενείς οι οποίοι αλλάζουν από άλλα σκευάσματα θα πρέπει να λαμβάνουν ανάλογη δόση με βάση την ισοδυναμία 200 mg decanoate Zucloperithixol με 25 mg decanoate φλουφαιναζίνης, με 40 mg cis(Z)-decanoate φλουπενθιζόλης, ή με 50 mg decanoate αλοπεριδόλης.

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

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τις χαμηλότερες δυνατές δόσεις του δοσολογικού εύρους.

#### Παιδιά

Το Clorixol δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά εξ αιτίας απουσίας κλινικής εμπειρίας.

#### Μειωμένη νεφρική λειτουργία

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

#### Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Συνιστάται προσεκτική δοσολόγηση και εάν είναι δυνατόν προσδιορισμός επιπέδων του ορού.

#### Μέθοδος χορήγησης

Το Clorixol χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση στο ανώτερο εξωτερικό τεταρτημόριο της περιοχής του γλουτού. Ενέσιμοι όγκοι οι οποίοι υπερβαίνουν τα 2 ml θα πρέπει να μοιράζονται σε δύο σημεία ένεσης. Η τοπική ανοχή είναι καλή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε κάποιο από τα έκδοχα καταγράφονται στην παράγραφο 6.1.

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

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

Το Zucloperithixol πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας, υπερτροφία του προστάτη, ηπατική/νεφρική ανεπάρκεια, σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια, υπό/υπέρ-θυρεοειδισμό, μυασθένεια Gravis, φαιοχρωμοκύτωμα, 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 ακαθισία, 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 τούς 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 zucloperithixol θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με οργανικό ψυχοσύνδρομο, σπασμούς και προχωρημένη ηπατική νόσο.

Οι ασθενείς σε μακροχρόνια αγωγή θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, και να αξιολογείται περιοδικά η δυνατότητα μείωσης της δόσης συντήρησης

Όπως και με άλλα φάρμακα τα οποία ανήκουν στη θεραπευτική κατηγορία των αντιψυχωσικών το zucloperithixol acetate μπορεί να προκαλέσει παράταση του QT. Το επίμονα παρατεταμένο διάστημα QT μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για κακοήθεις αρρυθμίες. Γι αυτό το λόγο το zucloperithixol 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 συγχορηγήση 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 Zucloperithixol 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 τυχαιοποιημένες 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 Zucloperithixol 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 Zucloperithixol δεν αποτελεί εγκεκριμένη για τη θεραπεία των διαταραχών συμπεριφοράς σχετιζόμενες με άνοια.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Συγχορηγήσεις που απαιτούν προφύλαξη κατά τη χρήση

Το zucloperenthixol μπορεί να ενισχύσει την κατασταλτική δράση του αλκοόλ και τη δράση των βαρβιτουρικών και άλλων κατασταλτικών 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 συγχορήγηση των νευροληπτικών και του λιθίου αυξάνει το κίνδυνο νευροτοξικότητας.

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

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

Η συγχορήγηση της μετοκλοπραμίδης και της πιπεραζίνης αυξάνει το κίνδυνο εξωπυραμιδικών διαταραχών.

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

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

Επειδή η Zucloperenthixol μεταβολίζεται μερικώς από το CYP2D6 η συγχορήγηση με φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν αυτό το ένζυμο μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη κάθαρση του zucloperenthixol.

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

- τάξης 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 θειαζιοδιουρητικά (υποκαλιαιμία) και τα φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό ότι αυξάνουν τη συγκέντρωση πλάσματος της Zucloperenthixol θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιούνται με προσοχή καθώς μπορεί να αυξήσουν το κίνδυνο για παράταση του QT και κακή αρρυθμία (βλ. παράγραφο 4.4).

## 4.6 Γονιμότητα, Κύηση και Γαλουχία

### Κύηση

Το Decanoate Zucloperithiol δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το προσδοκώμενο όφελος για την ασθενή υπερτερεί από το θεωρητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

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

Μελέτες έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3)

### Θηλασμός

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

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Clorixol είναι ένα κατασταλτικό φάρμακο. Οι ασθενείς στους οποίους συνταγογραφούνται ψυχοτρόπα φάρμακα αναμένεται να έχουν κάποια διαταραχή στη γενική προσοχή και 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 φάρμακων. 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 ζουκλοπενθιξόλη 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 συστήματος	Πολύ συχνές	Υπνηλία, ακαθισία, υπερκινησία, υποκινησία
	Συχνές	Τρόμος, δυστονία, υπέρτονια, ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία, διαταραχές της προσοχής, αμνησία, διαταραχές βιάδισης
	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 προ αρμογής, η 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, σμηγματόρροια, δερματίτιδα, πορφύρα
Διαταραχές του μυοσκελετικού και συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυαλγία
	Όχι συχνές	Μυϊκή ακαμψία, τρισμός, ραιβόκρανο
Ενδοκρινικές διαταραχές	Σπάνιες	Υπερπρολακτιναιμία
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 χορηφόρων	Όχι συχνές	Παθολογικές τιμές ηπατικών δοκιμασιών
	Πολύ σπάνιες	Χολοστατική ηπατίτιδα, ίκτερος
Κύηση, λοχεία και περιγεννητικές συνθήκες	Άγνωστες	Σύνδρομο απόσυρσης από το φάρμακο στα νεογνά (βλέπε 4.6)
Διαταραχές Αναπαραγωγικού Συστήματος 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 Zuclorentihoxol (βλ. παράγραφο 4.4).

Απότομη διακοπή του Zuclorentihoxol 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, εναλλασσόμενα 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 οποιοσδήποτε 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 δεν είναι πιθανόν να εμφανιστούν.

#### Συμπτώματα

Υπνηλία, κόμα, διαταραχές κινητικότητας, σπασμοί, shock, υπερθερμία/υποθερμία.

Μεταβολές στο ΗΚΓ, παράταση του, QT, Torsade de Pointes, καρδιακή παύση, και κοιλιακές αρρυθμίες έχουν αναφερθεί όταν το zuclorentihoxol έχει ληφθεί σε υπερδοσολογία μαζί με φάρμακα που είναι γνωστό ότι έχουν επίδραση 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

ATC-code: N 05 AF 05

#### Μηχανισμός δράσης

Το zucloperithixol 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 zucloperithixol 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 zucloperithixol 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 του από του στόματος χορηγούμενων αντιψυχωσικών.

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

Φαρμακολογικές μελέτες έχουν δείξει με σαφήνεια ότι το ελαιώδες διάλυμα της decanoate Zucloperithixol έχει παρατεταμένη νευροληπτική δράση και ότι η ποσότητα του φαρμάκου η οποία είναι απαραίτητη για να συντηρείται η συγκεκριμένη δράση για μακρύ χρονικό διάστημα είναι αρκετά μικρότερη με τη μορφή χορήγησης depot από ότι είναι με την ημερήσια από του στόματος χορήγηση του zucloperithixol. Όσον αφορά στην κλινική πρακτική, τα ευρήματα των φαρμακολογικών μελετών μπορεί να καταδείξουν ότι η παρατεταμένη νευροληπτική δράση χωρίς υπερβολική καταστολή μπορεί να παρασχεθούν με τη μορφή depot. Επιπρόσθετα ο κίνδυνος της αλληλεπίδρασης με τα αναισθητικά αναμένεται να είναι χαμηλός.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Κατά την κλινική πρακτική η decanoate Zucloperithixol συνιστάται για την θεραπεία συντήρησης των χρόνιων ψυχωσικών ασθενών. Θετικά αποτελέσματα επίσης έχουν προκύψει από τη διαχείριση των υπερκινητικών και επιθετικών ατόμων με νοητικές καθυστερήσεις.

Η decanoate Zucloperithixol έχει παροδική δόσοεξαρτώμενη καταστολή. Παρόλα αυτά εάν ο ασθενής αλλάξει στη θεραπεία συντήρησης σε decanoate Zucloperithixol από θεραπεία με από του στόματος Zucloperithixol ή από ενδομυϊκή acetate Zucloperithixol τότε η κατασταλτική δράση αποτελεί πρόβλημα. Η ανοχή στη μη ειδική κατασταλτική δράση αναπτύσσεται γρήγορα.

Η decanoate Zucloperithiol είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη θεραπεία των ασθενών οι οποίοι είναι σε διέγερση, έχουν ανησυχία, εχθρική διάθεση ή επιθετικότητα.

Η decanoate Zucloperithiol επιτρέπει διαρκή θεραπεία ιδιαίτερα σε αυτούς τους ασθενείς οι οποίοι δεν είναι αξιόπιστοι στη λήψη του φαρμάκου που τους συνταγογραφείται από το στόμα. Η decanoate Zucloperithiol έτσι εμποδίζει τις συχνές υποτροπές εξ αιτίας κακής συμμόρφωσης των ασθενών με φάρμακα από το στόμα.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Με την εστεροποίησή της με το δεκανοϊκό οξύ το zucloperithiol έχει μετατραπεί σε πολύ λιπόφιλη ουσία, τη decanoate Zucloperithiol. Όταν διαλύεται σε έλαιο και ενίεται ενδομυϊκά ο εστέρας διαχέεται αρκετά αργά από την ελαιώδη στην υδατική φάση οπότε και ταχύτατα υδρολύεται απελευθερώνοντας τη δραστική Zucloperithiol

Μετά από την ενδομυϊκή ένεση η μέγιστη συγκέντρωση ορού επιτυγχάνεται σε χρονική περίοδο 3-7 ημερών. Με εκτιμώμενο χρόνο ημιζωής 3 εβδομάδες (η οποία αντιστοιχεί στη δράση του σκευάσματος) σταθερά επίπεδα φαρμάκου στο αίμα θα εμφανισθούν περίπου μετά από 3 μήνες επαναλαμβανόμενης χορήγησης.

### 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 zucloperithiol διεξάγεται μέσω τριών κύριων τρόπων - θευική οξειδωση, N-απαλκωλίωση της πλευρικής αλυσίδας και σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ. Οι μεταβολίτες στερούνται ψυχοφαρμακολογικής δραστικότητας. Το zucloperithiol υπερέχει των μεταβολιτών της στον εγκέφαλο και σε άλλους ιστούς.

### Απέκκριση

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

Το zucloperithiol απεκκρίνεται κυρίως από τα κόπρανα αλλά επίσης σε κάποιο βαθμό (περίπου 10 %) από τα ούρα. Μόνον το 0.1 % της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο από τα ούρα, και αυτό σημαίνει ότι το φορτίο του φαρμάκου στα νεφρά είναι αμελητέο.

Στις θηλάζουσες μητέρες το zucloperithiol απεκκρίνεται σε μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα. Σε σταθερή κατάσταση η αναλογία της μέσης τιμής της πριν από τη λήψη της δόσης συγκέντρωσης στο γάλα / συγκέντρωση ορού σε γυναίκες οι οποίες είναι σε από του στόματος θεραπεία ή σε decanoate ήταν περίπου 0.29.

### Γραμμικότητα

Η κινητική είναι γραμμική. Το μέσο ελάχιστο επίπεδο σταθερής κατάστασης του zucloperithiol που αντιστοιχεί σε 200 mg decanoate Zucloperithiol κάθε 2 εβδομάδες και είναι 10 ng/ml (25 nmol/l).

### Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

### Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Βασίζόμενοι στα ανωτέρω χαρακτηριστικά για την απέκκριση είναι ρεαλιστικό να υποστηριχθεί

ότι η μειωμένη νεφρική λειτουργία δεν εμφανίζεται να έχει μεγάλη επίδραση στα επίπεδα ορού του αρχικού φαρμάκου.

#### Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Μη διαθέσιμα δεδομένα.

#### Πολυμορφισμός

Μία έρευνα *in vivo* έχει δείξει ότι κάποια τμήματα της πορείας του μεταβολισμού είναι αντικείμενο γενετικού πολυμορφισμού της οξειδωσης σπαρτεΐνης/δεβρισκοΐνης (CYP2D6).

#### Σχέση Φαρμακοκινητικής / Φαρμακοδυναμικής

Η συγκέντρωση στον ορό (πλάσμα) πριν από την ένεση 2.8-12 ng/ml (7-30 nmol/l) και η max./min. αυξομείωση < 2.5 προτείνεται ως οδηγία για τη θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια σχιζοφρένεια. Φαρμακοκινητικά η δόση των 200 mg/2 εβδομάδες ή 400 mg/4 εβδομάδες decanoate Zucloperithiol είναι ισοδύναμη με την από του στόματος ημερήσια δόση 25 mg Zucloperithiol.

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

#### Οξεία τοξικότητα

Το zucloperithiol έχει χαμηλή οξεία τοξικότητα

#### Χρόνια τοξικότητα

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας δεν υπήρξαν ευρήματα ανησυχίας για τη θεραπευτική χρήση του Zucloperithiol.

#### Τοξικότητα αναπαραγωγής

Σε μία τριών γενεών μελέτη σε αρουραίους σημειώθηκε καθυστέρηση στο ζευγάρωμα. Μετά το ζευγάρωμα δεν υπήρξε καμία επίδραση στη γονιμότητα. Σε ένα πείραμα όπου το zucloperithiol χορηγήθηκε μέσω διατροφής σημειώθηκε ανεπαρκής επίδοση στο ζευγάρωμα 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 zucloperithiol και εμφάνισαν μητρική τοξικότητα

#### Μετάλλαξη και καρκινογένεση

Το zucloperithiol δεν έχει μεταλλαξιογόνο 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 συμπεριλαμβανόμενης και του zuclopernthixol. Η μυϊκή βλάβη είναι μεγαλύτερου βαθμού μετά από τα υδατικά διαλύματα των νευροληπτικών από ότι μετά από ελαιώδη διαλύματα της acetate και της decanoate Zuclopernthixol.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Triglycerides, medium-chain.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Η decanoate Zuclopernthixol πρέπει να αναμιγνύεται μόνο με acetate Zuclopernthixol η οποία επίσης είναι διαλυμένη σε Τριγλυκερίδια μεσαίας αλύσου (Ph. Eur.).

Η decanoate Zuclopernthixol δεν πρέπει να αναμιγνύεται με μορφές depot οι οποίες περιέχουν σησαμέλαιο ως βασικό συστατικό επειδή αυτό μπορεί να φέρει ως αποτέλεσμα τις οριστικές μετατροπές των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων από τις συμμετέχουσες μορφές.

### **6.3 Διάρκεια Ζωής**

200 mg/ml: 3 χρόνια

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

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

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

200 mg/ml

Άχρωμες φύσιγγες (Γυαλί τύπου I) των 1 ml.

Κουτιά των 1×1 ml, 10×1 ml.

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**

Lundbeck Hellas A.E.

Σπύρου Κυπριανού 20

CHAPO CENTRAL, 3ος όροφος

T.K. 1075, Λευκωσία, Κύπρος

<b>8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ</b>
Αριθμός αδείας κυκλοφορίας στην Ελλάδα: 40498/11-9-2008 Αριθμός αδείας κυκλοφορίας στην Κύπρο: 8398
<b>9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ</b>
Διεθνής γενέθλιος ημερομηνία: 3/03/1976 (NL).  Ημερομηνία πρώτης έγκρισης στην Ελλάδα: 29 Μαρτίου 1989 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης στην Ελλάδα: 11 Σεπτεμβρίου 2008  Ημερομηνία πρώτης έγκρισης στην Κύπρο: 25 Ιουνίου 1982 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης στην Κύπρο: 08 Μαρτίου 2007
<b>10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ</b>
10 Ιουνίου 2019