

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prozin 25 mg compresse rivestite  
Prozin 100 mg compresse rivestite

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **Prozin 25 mg compresse rivestite**

Ogni compressa rivestita contiene: clorpromazina cloridrato 25 mg

#### **Prozin 100 mg compresse rivestite**

Ogni compressa rivestita contiene: clorpromazina cloridrato 100 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse per uso orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle schizofrenie, degli stati paranoidi e della mania.

Psicosi tossiche (amfetamine, LSD, cocaina, ecc.).

Sindromi mentali organiche accompagnate da delirio.

Disturbi d'ansia se particolarmente gravi e resistenti alla terapia con ansiolitici tipici.

Depressione se accompagnata da agitazione e delirio, per lo più in associazione con antidepressivi.

Vomito e singhiozzo incoercibili.

Trattamento dei dolori intensi generalmente in associazione con analgesici stupefacenti.

Medicazione pre-anestetica.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio della clorpromazina deve essere strettamente individualizzato in rapporto all'età del paziente, alla natura e alla gravità dell'affezione, alla risposta terapeutica e alla tollerabilità del farmaco. E' sempre consigliabile iniziare con dosaggi bassi, aumentando progressivamente le dosi. Usualmente l'intervallo terapeutico è di 6-8 ore.

A titolo di esempio si fornisce il seguente schema di massima.

- Nel trattamento dei disordini psichiatrici il dosaggio è estremamente vario. In genere nei pazienti ambulatoriali e con sintomi di lieve o media gravità sono necessari 30-75 mg per os suddivisi nel corso della giornata. Il

dosaggio può essere quindi aumentato fino ad ottenere l'effetto terapeutico desiderato. Successivamente esso può essere gradualmente ridotto fino a determinare la dose di mantenimento.

- Nei pazienti ospedalizzati possono essere necessarie dosi sensibilmente superiori a seconda del giudizio dello specialista.
- Nei bambini il dosaggio consigliato è di 1 mg/kg/die ripetuto se necessario, 2-3 volte al giorno.

Vomito: Ottenuto l'effetto terapeutico per via i.m., la terapia, se necessaria, deve essere continuata per via orale: 25-50 mg ripetuti eventualmente 2-3 volte al giorno.

Singhiozzo incoercibile: 25-50 mg 2-3 volte al giorno.

Medicazione pre-anestetica: 25-50 mg per os.

Ipotensione, tachicardia, vertigini e manifestazioni sincopali sono abbastanza comuni in pazienti che assumono fenotiazine. Gli effetti ipotensivi sono più evidenti nei soggetti con feocromocitoma e insufficienza della mitrale. Sono possibili alterazioni del tracciato elettrocardiografico.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità a clorpromazina o ad uno degli altri componenti.

Stati comatosi specie quelli causati da sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale (alcol, barbiturici, oppiacei, ecc.).

Pazienti con sospetto o riconosciuto danno cerebrale sottocorticale.

Gravi stati di depressione, discrasie ematiche, affezioni epatiche e renali.

Feocromocitoma, miastenia grave e epilessia non trattata.

Primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).  
Rischio di glaucoma ad angolo chiuso.

Rischio di ritenzione urinaria correlata a patologie uretroprostatiche.

Anamnesi positiva per agranulocitosi.

Farmaci dopaminergici e agenti dopaminergici antiparkinsoniani (vedere paragrafo 4.5)

Allergia o intolleranza al glutine (vedere paragrafo 4.4).

Citalopram, escitalopram

Bambini di età inferiore ai 6 anni: le compresse sono controindicate per rischio soffocamento (vedere paragrafo 4.4).

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

Tutti i pazienti devono essere avvertiti di informare immediatamente il medico in caso di comparsa di febbre, mal di gola o qualsiasi altra infezione e sottoporsi ad esame emocromocitometrico. Il trattamento sarà interrotto in caso di alterazioni marcate (iperleucocitosi, granulocitopenia) rilevate all'esame.

Speciale attenzione richiede l'impiego di tale sostanza nei bambini soprattutto durante una malattia infettiva o in caso di intervento chirurgico o di vaccinazione, in quanto in tali condizioni è stata riscontrata una più elevata incidenza di reazioni extrapiramidali.

L'effetto antiemetico dei fenotiazinici può mascherare i segni di iperdosaggio di altri farmaci o può rendere più difficile la diagnosi di concomitanti affezioni specie del tratto digerente o del SNC come l'ostruzione intestinale, i tumori cerebrali, la sindrome di Reye. Per questo motivo tali sostanze debbono essere usate con prudenza in associazione ad antiblastici che a dosi tossiche possono provocare vomito.

Poiché il rischio di discinesie persistenti tardive è stato correlato con la durata della terapia, il trattamento cronico con neurolettici deve essere riservato a quei pazienti con affezioni che rispondano al farmaco e per i quali non è possibile un'appropriata terapia alternativa. Le dosi e la durata del trattamento dovrebbero essere quelle minime per ottenere una soddisfacente risposta clinica. Se compaiono segni o sintomi della discinesia tardiva (vedi effetti indesiderati) nel corso della terapia sospendere la somministrazione.

In generale le fenotiazine non producono dipendenza psichica. Tuttavia, a seguito di brusca interruzione, possono comparire nausea, vomito, vertigini, tremori, irrequietezza motoria. Speciale attenzione va posta ai pazienti con depressione psichica ovvero durante la fase maniacale delle psicosi cicliche per la possibilità di un rapido cambiamento del tono dell'umore verso la depressione.

Sindrome neurolettica maligna: il trattamento deve essere interrotto in caso di comparsa di iperpiressia inspiegata dato che può essere uno dei segni della sindrome neurolettica maligna (pallore, ipertermia, funzione alterata del sistema nervoso autonomo). Segni di instabilità autonoma, fra cui iperidrosi e pressione sanguigna irregolare, possono precedere la comparsa di ipertermia e in quanto tali sono segni premonitori dell'insorgenza di questa sindrome. Benché questo effetto correlato all'impiego di farmaci neurolettici possa avere un'origine idiosincrasica, alcuni fattori di rischio (fra cui disidratazione e danni cerebrali) sembrerebbero indicare una predisposizione.

In corso di terapia si informi il proprio medico nel caso si accerti uno stato di gravidanza; occorre altresì consultarlo qualora si desideri procedere all'allattamento materno o si voglia iniziare una gravidanza. Nelle pazienti che allattano, occorre decidere se rinunciare a nutrire al seno il lattante ed iniziare il trattamento o viceversa, proseguire l'allattamento evitando la somministrazione del medicinale.

Come con tutti i neurolettici i pazienti trattati con clorpromazina devono essere tenuti sotto diretto controllo medico.

Per le sue proprietà farmacologiche il medicinale deve essere usato con particolare cautela negli anziani, nei soggetti portatori di affezioni cardiovascolari, malattie polmonari acute e croniche, ipertrofia prostatica ed altre malattie stenose dell'apparato digerente ed urinario.

I farmaci neurolettici fenotiazine possono aumentare il prolungamento dell'intervallo QT, il che incrementa il rischio di insorgenza di aritmie ventricolari gravi del tipo torsione di punta, che è un evento potenzialmente fatale (morte improvvisa). Il prolungamento dell'intervallo QT è aggravato in particolare dalla presenza di bradicardia, ipopotassiemia e condizione congenita o acquisita (indotta da farmaci) di prolungamento dell'intervallo QT. Se le condizioni cliniche lo consentono, si devono effettuare valutazioni mediche ed esami di laboratorio per escludere possibili fattori di rischio prima di iniziare il trattamento con un agente neurolettico e, se è ritenuto necessario, durante la terapia (vedere paragrafo 4.8).

Quando è clinicamente possibile, prima della somministrazione bisogna accertarsi dell'assenza di fattori che favoriscono l'insorgenza di aritmie ventricolari:

- bradicardia (meno di 55 battiti al minuto);
- ipopotassiemia;
- sindrome dell'intervallo QT lungo congenita;
- trattamento in corso con qualsiasi farmaco che potrebbe indurre una bradicardia marcata (<55 battiti al minuto), ipopotassiemia, diminuzione della velocità di conduzione cardiaca o prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

Ad eccezione dei casi di emergenza, si raccomanda di includere un ECG nelle indagini diagnostiche iniziali a cui sono sottoposti i pazienti trattati con un farmaco neurolettico.

Eccetto in circostanze eccezionali, questo farmaco non deve essere somministrato ai pazienti affetti da morbo di Parkinson (vedere paragrafo 4.5). Le fenotiazine aumentano lo stato di rigidità muscolare in individui affetti da morbo di Parkinson o forme simili o da altri disturbi motori.

L'impiego concomitante di clorpromazina e litio, altri agenti che prolungano l'intervallo QT e agenti dopaminergici antiparkinsoniani non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

L'insorgenza dell'ileo paralitico, indicato potenzialmente da un gonfiore dell'addome e dalla presenza di dolore, può essere trattata come un'emergenza (vedere paragrafo 4.8).

Sono stati segnalati casi di tromboembolia venosa, talvolta ad esito fatale, in associazione all'impiego di farmaci antipsicotici. Pertanto, Prozin deve essere impiegato con cautela nei pazienti che presentano fattori di rischio per l'insorgenza della tromboembolia (vedere paragrafo 4.8).

In caso di ipotensione non utilizzare adrenalina che può determinare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa.

Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.

Dosi protratte nel tempo determinano un aumento del livello plasmatico della prolattina con possibili effetti sugli organi bersaglio. I medicinali

contenenti fenotiazine debbono pertanto essere usati con le opportune attenzioni nelle donne con neoplasie mammarie.

Durante la terapia, specie se prolungata o ad alte dosi, bisogna tenere sempre presente l'evenienza di effetti indesiderati a carico del SNC, del fegato, del midollo osseo, dell'occhio e dell'apparato cardiovascolare ed è quindi necessario eseguire periodici controlli clinici e di laboratorio.

In particolare dal momento che con i derivati fenotiazinici sono state descritte alterazioni della crasi ematica è consigliabile durante la terapia cronica con Prozin eseguire periodicamente un esame emocromocitometrico. Così come sono opportuni ripetuti controlli della funzione renale ed epatica.

Gli effetti sulla crasi ematica debbono essere particolarmente seguiti tra la quarta e la dodicesima settimana. L'esordio di una discrasia può essere tuttavia improvviso e quindi la comparsa di manifestazioni infiammatorie a carico della bocca e delle prime vie aeree deve essere seguita immediatamente da opportuni controlli ematologici.

I pazienti trattati con alte dosi di clorpromazina e che devono essere sottoposti ad interventi operatori necessitano di dosaggi inferiori di anestetici e di farmaci depressori del sistema nervoso centrale.

Le fenotiazine aumentano lo stato di rigidità muscolare in individui affetti da morbo di Parkinson o forme simili o da altri disturbi motori; esse possono inoltre abbassare la soglia convulsiva e facilitare la comparsa di crisi epilettiche. I pazienti in trattamento con fenotiazine debbono evitare l'eccessiva esposizione alla luce solare, ricorrendo, se necessario, all'uso di speciali creme protettive. Usare con cautela in soggetti esposti a temperature particolarmente alte o basse in quanto le fenotiazine possono compromettere gli ordinari meccanismi di termoregolazione.

Ictus: nell'ambito di studi clinici randomizzati controllati verso placebo, condotti in una popolazione di pazienti geriatrici affetti da demenza e trattati con alcuni farmaci antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento pari a 3 volte del rischio di insorgenza degli eventi cerebrovascolari. Il meccanismo correlato all'aumento di tale rischio non è noto. Non si può escludere un incremento del rischio in associazione all'impiego di altri farmaci antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Prozin deve essere impiegato con cautela nei pazienti con fattori di rischio per l'ictus.

Pazienti geriatrici affetti da demenza: i soggetti anziani affetti da psicosi correlata a demenza e trattati con farmaci antipsicotici presentano un rischio superiore di morte. Le analisi di diciassette studi clinici controllati verso placebo (durata modale di 10 settimane), condotti prevalentemente in pazienti che assumevano farmaci antipsicotici atipici, hanno rivelato un rischio di morte nei soggetti sottoposti al trattamento farmacologico superiore di 1,6-1,7 volte rispetto a quello dei soggetti che hanno ricevuto il placebo. Nel corso di un tipico studio clinico controllato della durata di 10 settimane, il tasso di decessi registrato nei pazienti sottoposti al trattamento farmacologico è risultato pari al 4,5% circa, in confronto al 2,6% circa nel gruppo placebo. Benché le cause di morte identificate negli studi clinici

sull'impiego di farmaci antipsicotici atipici fossero varie, la maggior parte dei decessi è sembrata essere di natura cardiovascolare (es. insufficienza cardiaca, morte improvvisa) o infettiva (es. polmonite). In base a studi osservazionali, analogamente agli antipsicotici atipici, il trattamento con antipsicotici convenzionali può aumentare la mortalità. Non è stata stabilita la misura in cui i risultati relativi a un tasso più alto di mortalità, registrato negli studi osservazionali, possono essere attribuiti al farmaco antipsicotico, in contrapposizione ad alcune caratteristiche dei pazienti.

Prozin non è autorizzato per il trattamento dei disturbi del comportamento correlati a demenza.

Sono stati segnalati casi di iperglicemia o intolleranza al glucosio in pazienti trattati con Prozin. I soggetti con una diagnosi accertata di diabete mellito o con fattori di rischio noti per lo sviluppo del diabete, che iniziano il trattamento con Prozin, devono essere sottoposti a un monitoraggio glicemico appropriato durante la terapia (vedere paragrafo 4.8).

Le seguenti popolazioni devono essere attentamente monitorate dopo la somministrazione di clorpromazina:

- soggetti epilettici, dato che clorpromazina può abbassare la soglia degli attacchi convulsivi. Il trattamento deve essere interrotto in caso di comparsa di convulsioni;
- soggetti anziani che presentano una maggiore predisposizione a manifestare l'ipotensione ortostatica, la sedazione e gli effetti extrapiramidali; la costipazione cronica (rischio di ileo paralitico) e potenzialmente l'ipertrofia prostatica;
- pazienti che presentano alcune forme di malattia cardiovascolare, dato che questa classe di farmaci ha effetti simil-chinidinici e può indurre tachicardia e ipotensione;
- pazienti con una grave insufficienza epatica e/o renale a causa del rischio di accumulo del farmaco.

I soggetti che ricevono un trattamento a lungo termine devono essere sottoposti a periodici esami oftalmologici ed ematologici.

Si consiglia vivamente ai pazienti di non consumare bevande alcoliche né assumere farmaci contenenti alcool per tutta la durata del trattamento (vedere paragrafo 4.5).

### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Le *compresse da 25 mg e 100 mg* contengono lattosio e, di conseguenza, i pazienti con rari problemi ereditari di galattosemia congenita, sindrome da malassorbimento del galattosio, deficit di lattasi, intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi non devono assumere questo medicinale.

*Compresse da 25 mg*: rischio di reazioni allergiche data la presenza di giallo arancio S (E 110) nella formulazione.

#### **Popolazione pediatrica:**

A causa di un potenziale impatto sulla funzione cognitiva, i bambini devono essere sottoposti ogni anno ad un esame clinico per valutare la capacità di apprendimento. Il dosaggio deve essere aggiustato periodicamente in base alle condizioni cliniche del bambino.

Dato il rischio di soffocamento, le compresse sono controindicate nei bambini di età inferiore a 6 anni.

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

L'associazione con altri psicofarmaci richiede speciale cautela e vigilanza da parte del medico per evitare inattesi, indesiderati effetti da interazione.

##### Combinazioni controindicate

I farmaci dopaminergici (quinagolide, cabergolina) e gli agenti dopaminergici antiparkinsoniani sono controindicati (vedere paragrafo 4.3): antagonismo reciproco dell'agente dopaminergico e del neurolettico.

Relativamente agli agenti dopaminergici antiparkinsoniani (amantadina, bromocriptina, cabergolina, levodopa, lisuride, pergolide, pramipexolo, ropinirolo) è stato visto un antagonismo reciproco dell'agente antiparkinsoniano e del neurolettico (vedere paragrafo 4.4). La sindrome extrapiramidale indotta dall'impiego di farmaci neurolettici deve essere trattata con un agente anticolinergico anziché con un agente dopaminergico antiparkinsoniano (recettori dopaminergici bloccati dai neurolettici).

Levodopa: antagonismo reciproco di levodopa e del neurolettico.

##### Combinazioni non raccomandate

Farmaci che prolungano l'intervallo QT: esiste un rischio più alto di insorgenza di aritmie quando clorpromazina è impiegata in concomitanza con farmaci che prolungano l'intervallo QT (fra cui alcuni antiaritmici e altri antipsicotici come sultopride) e farmaci che causano uno squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).

Alcool: l'alcool potenzia l'effetto sedativo dei farmaci neurolettici. Date le alterazioni dello stato di vigilanza può essere pericoloso guidare veicoli o usare macchinari. Si deve evitare di consumare bevande alcoliche e di assumere farmaci contenenti alcool (vedere paragrafo 4.4).

Litio (dosi alte di neurolettici): l'impiego concomitante può causare la comparsa della sindrome confusionale, l'ipertonica e l'iperreflessia, in associazione sporadicamente a un aumento rapido delle concentrazioni sieriche di litio (vedere paragrafo 4.4).

##### Combinazioni che richiedono precauzioni

Farmaci antidiabetici: la somministrazione concomitante di dosi elevate di clorpromazina (100 mg/die) e farmaci antidiabetici può causare un aumento

dei livelli di glicemia (rilascio ridotto di insulina). Avvisare in anticipo il paziente e consigliare un maggiore automonitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue e nell'urina. Se necessario, aggiustare il dosaggio del farmaco antidiabetico durante il trattamento con il neurolettico e dopo l'interruzione.

Agenti gastrointestinali per via topica (sali, ossidi e idrossidi di magnesio, alluminio e calcio): ridotto assorbimento gastrointestinale dei farmaci neurolettici fenotiazine. Non somministrare i neurolettici fenotiazine in concomitanza con agenti gastrointestinali topici (se possibile, somministrare i farmaci a distanza di più di 2 ore).

#### Combinazioni da prendere in considerazione

Agenti antipertensivi: potenziamento dell'effetto antipertensivo e rischio di ipotensione ortostatica (effetti aggiuntivi). Tuttavia le fenotiazine possono antagonizzare gli effetti della guanetidina e farmaci simili.

Atropina e altri derivati atropinici: antidepressivi imipraminici, antagonisti dei recettori H1 per l'istamina, agenti anticolinergici antiparkinsoniani, antispasmodici atropinici, disopiramide: accumulo di effetti avversi associati ad atropina, fra cui ritenzione urinaria, costipazione e secchezza delle fauci.

Altri depressivi del SNC: derivati della morfina (analgesici, antitussivi e trattamenti di sostituzione), barbiturici, benzodiazepine, ansiolitici (a parte le benzodiazepine), ipnotici, antidepressivi sedativi, antagonisti dei recettori H1 per l'istamina, agenti antipertensivi del sistema nervoso centrale hanno aumentato la depressione a livello centrale. Può essere pericoloso guidare veicoli o usare macchinari a causa delle alterazioni dello stato di vigilanza.

Tenuto conto delle loro proprietà fondamentali, le fenotiazine possono variamente interferire con numerosi gruppi di farmaci. Tra questi:

Anticonvulsivanti e antiepilettici: per il noto effetto delle fenotiazine sulla soglia convulsiva, nei soggetti epilettici può rendersi necessario un aggiustamento della terapia specifica. Il rispettivo dosaggio dei farmaci in caso di associazione deve essere accuratamente determinato essendo possibile tra l'altro, che le fenotiazine riducano il metabolismo della fenilidantoina, accentuandone la tossicità, e che i barbiturici, al pari di altri induttori enzimatici a livello microsomiale, possono accentuare il metabolismo delle fenotiazine.

La clorpromazina inibisce il metabolismo dell'acido valproico e, pertanto, ne aumenta le sue concentrazioni. Anticolinergici: cautela richiede l'associazione di fenotiazine e farmaci parasimpaticolitici che può favorire la comparsa di caratteristici effetti collaterali. Gli anticolinergici possono ridurre l'azione antipsicotica del Prozin.

Farmaci ad attività leucopenizzante: per il sinergico effetto depressivo sulla crasi ematica le fenotiazine non devono essere associate a fenilbutazone, derivati tiouracilici ed altri farmaci potenzialmente mielotossici.

**Metrizamide:** tale sostanza aumenta il rischio di convulsioni da fenotiazina. E' necessario quindi sospendere la terapia almeno 48 ore prima di un esame mielografico e la somministrazione non deve essere ripresa prima di 24 ore dall'esecuzione di questo.

**Interazioni con i test di laboratorio:** i metaboliti urinari delle fenotiazine possono impartire una colorazione scura alle urine e dare false risposte positive ai test dell'amilasi, dell'urobilinogeno, delle uroporfirine, dei porfobilinogeni e dell'acido 5-idrossi-indolacetico. Nelle donne in trattamento con fenotiazine sono stati segnalati falsi positivi ai test di gravidanza.

**Antidepressivi:** l'associazione di fenotiazine e antidepressivi triciclici aumenta il rischio di effetti antimuscarinici.

E' stato dimostrato che l'interazione tra clorpromazina e imipramina è responsabile della formazione di stomatociti, sferostomatociti e sferociti, a causa di una perdita irreversibile dell'area e del volume degli eritrociti, probabilmente dovuta alla endo-vescicolazione.

**Deferossamina:** la somministrazione della deferossamina e della proclorperazina ha determinato una encefalopatia metabolica transitoria. E' possibile che tale situazione possa verificarsi anche con la clorpromazina, poiché questa mostra molte delle attività farmacologiche della proclorperazina.

**Farmaci anoressizzanti:** I farmaci anoressizzanti, quali i simpaticomimetici (anfetamina, benzfetamina, destroanfetamina, dietilpropione, mazindolo, metanfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, fenilpropanolamina) e gli stimolanti serotoninergici (dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina), possono interagire con clorpromazina, con conseguente riduzione del loro effetto anoressizzante e un aumento della sintomatologia psicotica.

**Antibiotici:** La clorpromazina può interagire sinergicamente con agenti antimicrobici quali streptomina, eritromicina, oleandomicina, spectinomina, azitromicina, amoxicillina-acido clavulanico e fluorochinoloni. La concentrazione minima inibente di questi antibiotici può essere ridotta fino a 8.000 volte, in presenza di clorpromazina. Gli agenti antimicrobici che non interagiscono sinergicamente con clorpromazina includono gentamicina, amoxicillina e ampicillina.

**Anticoagulanti:** La concomitante somministrazione di warfarin inibisce il metabolismo della clorpromazina

**Farmaci antiemcranici:** I derivati dell'ergot ed eletriptan possono interagire, potenziando i rispettivi effetti indesiderati.

**Antivirali:** Ritonavir può aumentare l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC, area under curve) di clorpromazina. L'amantadina, farmaco antivirale e antiparkinsoniano, antagonizza l'effetto della clorpromazina sulla motilità.

**Inibitori delle colinesterasi:** L'azione della clorpromazina può essere antagonizzata da questi farmaci (donepezil, galantamina, rivastigmina), che sono inibitori dell'acetilcolinesterasi con azione centrale reversibile, utilizzati nel trattamento della malattia di Alzheimer.

**Naltrexone:** Nei pazienti trattati con fenotiazine, sono state riportate

sonnolenza intensa e letargia dopo somministrazione di naltrexone.

Tamoxifene: E' stato dimostrato che clorpromazina, grazie alle sue proprietà anti-proliferative, può incrementare l'effetto del tamoxifene attraverso un meccanismo mediato dal recettore degli estrogeni.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.

Studi sul metabolismo di clorpromazina hanno individuato due isoenzimi CYP2D6 e CYP1A2 coinvolti nel metabolismo da clorpromazina a 7-idrossi-clorpromazina.

Sono inibitori del CYP2D6 (principale isoenzima coinvolto nel metabolismo della clorpromazina): gli antidepressivi, il metadone, la chinidina, gli anti H2, la codeina, l'alprenololo, gli antimalarici. Sono inibitori del CYP1A2: gli inibitori della ricaptazione della 5HT, i fluorochinolonici, le xantine metilate, il warfarin.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza. Nel secondo e terzo trimestre di gravidanza il medicinale deve essere usato solo quando ritenuto essenziale e sempre sotto il diretto controllo del medico.

Un livello elevato di esposizione a clorpromazina durante la gravidanza non ha causato alcun effetto teratogeno.

Si consiglia alle donne di mantenere un equilibrio psichico adeguato durante la gravidanza per evitare scompensi. Se è necessario un trattamento per assicurare questo equilibrio, si deve iniziare o proseguire la terapia alla dose efficace per tutta la durata della gravidanza.

I neonati esposti al trattamento con antipsicotici (fra cui clorpromazina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di manifestare reazioni avverse, fra cui sintomi extrapiramidali e/o sintomi di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Sono stati segnalati casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio o disturbi della nutrizione. Di conseguenza, i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

Quando impiegato come antiemetico il medicinale deve essere usato in gravidanza solo nei casi di sintomatologia conclamata per la quale non sia possibile un intervento alternativo e non nei frequenti e semplici casi di emesi gravidica e tanto meno ai fini preventivi di essa.

##### Allattamento

Dato che clorpromazina è escreta nel latte, l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento.

##### Fertilità

È stata osservata una diminuzione della fertilità in animali di sesso femminile trattati con clorpromazina. I dati raccolti in animali di sesso maschile non sono sufficienti per valutare la fertilità.

Nell'uomo, data l'interazione con i recettori dopaminergici, clorpromazina può causare iperprolattinemia, che può essere associata ad una compromissione della fertilità femminile (vedere paragrafo 4.8). Negli uomini, i dati riguardanti le conseguenze dell'iperprolattinemia non sono sufficienti in relazione alla fertilità.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

E' necessario richiamare l'attenzione dei pazienti, in particolare dei conducenti di veicoli e degli operatori di macchine, sul rischio di sonnolenza associato all'impiego di questo medicinale, specialmente all'inizio del trattamento.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse qui riportate sono elencate in accordo alla classificazione MedDRA per sistemi ed organi e sono definite di seguito come:

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

Nessuna reazione avversa è risultata di frequenza "non comune", "raro" o "molto raro" e pertanto queste frequenze non sono riportate nella tabella.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> (classificazione MedDRA)	<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	<b>Frequenza non nota</b> (non può essere stimata in base ai dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi Leucopenia Eosinofilia Trombocitopenia Porpora Anemia emolitica Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario			Lupus eritematoso sistemico Anticorpi antinucleo positivi <sup>1</sup> Reazioni anafilattiche
Patologie endocrine		Iperprolattinemia Amenorrea	Galattorrea Ginecomastia Disfunzione erettile Alterazione dell'eccitazione

			sessuale femminile Estrogeni diminuiti Progesterone diminuito Gonadotropine ipofisarie diminuite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento ponderale	Tolleranza al glucosio alterata (vedere paragrafo 4.4)	Iperglicemia (vedere paragrafo 4.4) Ipertrigliceridemia Iponatremia Secrezione inappropriata di ormone antidiuretico Glicosuria
Disturbi psichiatrici		Ansia	Letargia Alterazione dell'umore
Patologie del sistema nervoso	Sedazione <sup>2</sup> Sonnolenza <sup>2</sup> Discinesia Discinesia tardiva <sup>3</sup> Sindrome extrapiramidale Acatisia	Ipertonia Convulsione Vertigini Sincope	Acinesia Ipercinesia Sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.4) Insonnia Irrequietezza Euforia Agitazione psicomotoria Depressione dell'umore o aggravamento dei sintomi psicotici Distonia muscolare Spasmi dei muscoli del collo e del tronco Opistotono Protrusione della lingua Spasmi carpo-podali Torcicollo Crisi oculogire Trisma Sindromi pseudoparkinsoniane <sup>5</sup>
Patologie dell'occhio			Disturbo dell'accomodazione Deposito oculare <sup>4</sup> Midriasi Compromissione della visione

			Retinopatia pigmentaria
Patologie cardiache		Prolungamento dell'intervallo QT rilevato all'elettrocardiogramma (vedere paragrafo 4.4)	Tachicardia Aritmia ventricolare Fibrillazione ventricolare Tachicardia ventricolare Torsione di punta Arresto cardiaco Morte improvvisa /Morte cardiaca improvvisa (associata a possibili cause di origine cardiaca, nonché casi di morte improvvisa inspiegata in pazienti trattati con i neurolettici fenotiazine) (vedere paragrafo 4.4) Alterazioni tracciato ECG Aritmie atriali Blocco AV
Patologie vascolari	Ipotensione ortostatica		Embolia venosa Embolia polmonare (talvolta con esito fatale) Trombosi venosa profonda (vedere paragrafo 4.4) Tromboembolismo venoso Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci Costipazione (vedere paragrafo 4.4)		Colite ischemica Ileo paralitico (vedere paragrafo 4.4) Perforazione intestinale (talvolta ad esito fatale) Necrosi gastrointestinale (talvolta ad esito fatale) Colite necrotizzante (talvolta ad esito fatale) Occlusione intestinale
Patologie epatobiliari			Icttero colestatico Lesioni epatiche Lesioni epatiche colestatiche Lesioni epatiche miste

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Dermatite allergica Angioedema Edema angioneurotico Orticaria Reazione di fotosensibilità Eritemi Eczemi Dermatiti esfoliative Reazione di ipersensibilità
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria (collegata ad effetti anticolinergici)
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Sindrome da astinenza neonatale del farmaco (vedere paragrafo 4.6) Sintomi extrapiramidali nel neonato (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Priapismo Riduzione del volume testicolare Ingrossamento e tensione mammaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Disturbo di regolazione della temperatura Edema periferico
Esami diagnostici			Iperbilirubinemia Ipertransaminasemia Aumento della fosfatasi alcalina
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Edema laringeo Laringospasmo Broncospasmo  Polmonite silente Cianosi Asfissia Patologie ab ingestis

<sup>1</sup> può essere rilevata in assenza di evidenze di malattia accertata clinicamente.

<sup>2</sup> specialmente all'inizio del trattamento.

<sup>3</sup> specialmente durante il trattamento a lungo termine; può insorgere dopo l'interruzione della somministrazione del farmaco neurolettico e scomparire in seguito alla reintroduzione del trattamento oppure se la dose è aumentata.

<sup>4</sup> nel segmento anteriore dell'occhio causato dall'accumulo del farmaco, ma in genere senza alcun impatto sulla vista.

<sup>5</sup> le sindromi pseudo-parkinsoniane (acinesia, rigidità, tremore a riposo, ecc.) sono per lo più sensibili ai farmaci specifici; nei casi persistenti può essere necessaria la riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento.

#### 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

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

### **4.9. Sovradosaggio**

#### **PARKINSONISMO, CONVULSIONI, COMA**

Trattamento sintomatico, monitoraggio continuo della funzione respiratoria e cardiaca (rischio di prolungamento dell'intervallo QT) fino alla risoluzione della condizione patologica del paziente.

Esaltazione degli effetti indesiderati: instaurare idonea terapia antiparkinson, miorilassante e/o antistaminica.

In assenza di un antidoto specifico si deve praticare la lavanda gastrica. In caso di grave ipotensione, stendere il paziente in posizione supina con la testa inclinata in basso e somministrare con precauzione plasma expanders; eventualmente fenilefrina o noradrenalina per infusione venosa lenta e con particolare cautela, in quanto il Prozin può modificare la normale risposta. Non usare mai l'adrenalina.

Istituire un trattamento sintomatico della depressione del sistema nervoso come nei casi d'intossicazione acuta da barbiturici, compresa fisioterapia e trattamento con antibiotici per prevenire le broncopolmoniti. L'emodialisi non è efficace. Quando la temperatura corporea scende a livelli particolarmente bassi, possono comparire aritmie cardiache. Si deve esercitare una particolare sorveglianza per controllare fenomeni di distensione dell'intestino e della vescica.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmaco terapeutica: Antipsicotici, fenotiazine con catena laterale alifatica

Codice ATC: N05AA01

La clorpromazina è un neurolettico derivato dalla fenotiazina caratterizzato da molteplici attività farmacodinamiche: sedativa, vagolitica, simpaticolitica, antiemetica, anticonvulsivante, ipotermizzante, ganglioplegica e potenziante gli effetti di alcuni farmaci depressivi il S.N.C. fra i quali gli ipnotici, gli analgesici e gli anestetici. A basse dosi nell'animale da esperimento provoca un tipico effetto sedativo con aumento della sociabilità, mentre a dosi crescenti induce un progressivo decadimento della motilità spontanea fino all'immobilità ed allo stato catatonico. Farmacologicamente possiede un ampio spettro di attività, caratterizzato da effetti adrenergico, antiacetilcolinico, antistaminico, antiserotoninico, spasmolitico ed anestetico.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La clorpromazina viene assorbita rapidamente e completamente dal tratto gastrointestinale. Dopo somministrazione orale il farmaco raggiunge elevate concentrazioni a livello epatico, miocardico, polmonare e cerebrale. La concentrazione plasmatica è soggetta a notevole variabilità individuale; dopo somministrazione orale la concentrazione ematica raggiunge il picco entro 2-3 ore con un tempo di emivita di circa 6 h.

Il 50-60% del farmaco viene eliminato per via renale in massima parte come glucuronide e solamente l'1% come sostanza attiva.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

DL50: per via i.v. 28 mg/kg (topo), 25 mg/kg (ratto), 30 mg/kg (cane); per os 135 mg/kg (topo), 492 mg/kg (ratto); per via s.c. 160-200 mg/kg (topo), 540 mg/kg (ratto). La tossicità cronica è stata studiata nel ratto e nel cane; sino alle dosi di 81 mg/kg (ratto) per 1 mese di somministrazione orale e di 30 mg/kg per 3 mesi (cane) non sono stati evidenziati effetti tossici. La tossicità gravidica e fetale non ha rilevato effetti teratogeni.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

25 mg compresse rivestite: lattosio, amido di mais, amido di patate, silice precipitata, acido stearico, talco, colorante E110, copolimeri dell'acido metacrilico, titanio biossido, polietilenglicole 6000, trietilcitrato.

100 mg compresse rivestite: lattosio, amido di mais, amido di patate, silice precipitata, acido stearico, talco, copolimeri dell'acido metacrilico, titanio biossido, polietilenglicole 6000, trietilcitrato.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3. Periodo di validità

5 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce.

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

25 mg compresse rivestite: astuccio in cartoncino contenente 25 compresse confezionate in blister opaco  
100 mg compresse rivestite: astuccio in cartoncino contenente 20 compresse confezionate in blister opaco

---

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

LUSOFARMACO

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A.

Milanofiori - Strada 6 - Edificio L - Rozzano (MI)

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Prozin 25 mg compresse rivestite: A.I.C. n. 010852022

Prozin 100 mg compresse rivestite: A.I.C. n. 010852046

#### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prozin 25 mg compresse rivestite: 10.02.56 / 1.06.10

Prozin 100 mg compresse rivestite: 21.01.57 / 1.06.10

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**