

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LARGACTIL® 25 mg compresse rivestite con film
LARGACTIL® 100 mg compresse rivestite con film
LARGACTIL® 50 mg/2 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LARGACTIL 25 mg compresse rivestite con film

Una compressa contiene principio attivo: clorpromazina 25 mg (pari a 28 mg di cloridrato)

LARGACTIL 100 mg compresse rivestite con film

Una compressa contiene principio attivo: clorpromazina 100 mg (pari a 112 mg di cloridrato)

LARGACTIL 50 mg/2 ml soluzione iniettabile

Una fiala contiene principio attivo: clorpromazina 50 mg (pari a 55,71 mg di cloridrato)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film
Soluzione iniettabile per infusione endovenosa lenta e per somministrazione intramuscolare

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle schizofrenie, degli stati paranoidei e della mania. Psicosi tossiche (amfetamine, LSD, cocaina etc.). 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 incoercibile. Trattamento dei dolori intensi generalmente in associazione con analgesici stupefacenti. Medicazione preanestetica.

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. Nell'impiego parenterale non superare i 25 mg nelle prime 24 ore salvo nei casi in cui ciò sia strettamente indispensabile a giudizio dello specialista. A titolo di esempio si forniscono i seguenti schemi di massima.

Disordini psichiatrici: in genere nei pazienti ambulatoriali e con sintomi di lieve o media gravità sono necessari 25-75 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. In caso di necessità il trattamento può essere iniziato per via i.m. con 25 mg, che può essere eventualmente ripetuto se necessario. Passare quindi alla via orale. Nei pazienti ospedalizzati possono essere necessarie, sia per os che per via i.m., 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: 25-50 mg per via i.m. ripetuti, eventualmente, 2-3 volte al giorno. Ottenuto l'effetto terapeutico la terapia, se necessaria, deve essere continuata per via orale.

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

Nella medicazione preanestetica: 25-50 mg per os o 12,5-25 mg per via i.m. qualche ora prima dell'intervento.

In caso di somministrazione intramuscolare diluire il contenuto di una fiala con soluzione fisiologica sterile fino a portare la soluzione a 5-6 ml.

Per la somministrazione endovenosa diluire il contenuto di una fiala nel liquido usato per la fleboclisi. In ogni caso passare appena possibile alla via orale.

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 al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico. Stati comatosi specie quelli causati da sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale (alcol, barbiturici, oppiacei, etc.); pazienti con sospetto o riconosciuto danno cerebrale sottocorticale; gravi stati di depressione; discrasie ematiche; affezioni epatiche e renali. Il prodotto non è indicato nella prima infanzia. Feocromocitoma, miastenia grave e epilessia non trattata. Allattamento al seno. Il rischio di effetti dannosi a carico del feto a seguito di somministrazione della clorpromazina non è escluso; pertanto l'uso del Largactil in gravidanza è da riservare, a giudizio del medico, ai casi di assoluta necessità.

Le fiale di Largactil contengono potassio metabisolfito e sodio solfito; tali sostanze possono provocare in soggetti sensibili e particolarmente negli asmatici reazioni di tipo allergico ed attacchi asmatici gravi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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.

Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT.

Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.

L'effetto antiemetico dei fenotiazinici può mascherare i segni d'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 una 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.

In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato Sindrome Neurolettica Maligna. Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie); alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma. Il trattamento della SNM consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta

indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato.

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 prodotto deve essere usato con particolare cautela negli anziani, nei soggetti portatori di affezioni cardiovascolari, malattie polmonari acute e croniche, glaucoma, ipertrofia prostatica ed altre malattie stenose dell'apparato digerente ed urinario e Morbo di Parkinson. In caso di ipotensione, non utilizzare adrenalina, che può determinare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa.

Dosi protratte nel tempo determinano un aumento del livello plasmatico della prolattina con possibili effetti sugli organi bersaglio. I prodotti 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 collaterali 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 Largactil eseguire periodicamente un esame emocromocitometrico, così come sono opportuni ripetuti controlli della funzione renale ed epatica.

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

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.

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.

Con la clorpromazina, come con altri neurolettici, sono stati riportati, molto raramente, casi di allungamento dell'intervallo QT.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Le compresse contengono lattosio quindi non è adatto per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

Le fiale contenenti soluzioni colorate o non limpide devono essere scartate.

In studi clinici randomizzati versus placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Largactil deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.

Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (TEV) con farmaci antipsicotici. Dal momento che pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per TEV, tali fattori devono essere identificati prima e durante il trattamento con Largactil e allo scopo di adottare adeguate misure preventive.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con i farmaci che prolungano il QT, il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta.

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

Altre associazioni che richiedono precauzioni particolari o un aggiustamento del dosaggio.

Sostanze che deprimono il SNC: barbiturici, ansiolitici, ipnotici, anestetici, antistaminici, analgesici oppiacei. In caso di associazione evitare dosaggi elevati e controllare accuratamente il paziente per evitare un'eccessiva sedazione o depressione centrale.

Anticonvulsivanti: 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, fra 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, possano accentuare il metabolismo delle fenotiazine.

Litio: sebbene raramente, l'associazione con fenotiazine ha determinato un'encefalopatia acuta. Se presente febbre di natura non determinata insieme ad effetti indesiderati di natura extrapiramidale, la somministrazione del litio e del Largactil deve essere sospesa.

Il Litio può ridurre la concentrazione della Clorpromazina nel plasma e può inoltre aumentare il rischio di reazioni di tipo extrapiramidale. E' segnalato un caso di fibrillazione ventricolare in seguito alla sospensione del Litio nel corso di una terapia in associazione con la Clorpromazina.

Antiipertensivi: l'interazione con farmaci antiipertensivi comporta un aumento dell'effetto ipotensivo; tuttavia le fenotiazine possono antagonizzare gli effetti della guanetidina e farmaci simili.

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 Largactil.

Farmaci ad attività leucopenizzante: per il sinergico effetto depressivo sulla crasi ematica le fenotiazine non debbono 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.

Alcool: è sconsigliabile l'assunzione di alcool durante la terapia in quanto può facilitare gli effetti collaterali centrali da fenotiazine.

Lisuride, Pergolide e Levodopa: gli effetti di tali sostanze sono specificatamente antagonizzati dalle fenotiazine; di ciò si tenga conto nei soggetti con morbo di Parkinson.

Antiacidi: evitare l'ingestione del prodotto assieme ad antiacidi o ad altre sostanze che possano ridurre l'assorbimento delle fenotiazine.

Interazione 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.

Antidiabetici: poiché la clorpromazina può causare iperglicemia il dosaggio degli ipoglicemizanti orali o dell'insulina deve essere accuratamente determinato.

Antiaritmici: i neurolettici possono indurre alterazioni del tracciato ECG come il prolungamento dell'intervallo QT, devono quindi essere usati con cautela nei pazienti che assumono farmaci come gli antiaritmici che hanno effetti simili (vedi sopra).

Antidepressivi: l'associazione di fenotiazine e antidepressivi tricyclici accentua gli effetti antimuscarinici.

Deferoxamina: la somministrazione della deferoxamina 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza né durante l'allattamento (vedere sez. 4.3): al di là di questo periodo il prodotto deve essere usato solo quando ritenuto essenziale e sempre sotto il diretto controllo del medico.

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

I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici, incluso LARGACTIL, durante il terzo trimestre di gravidanza, sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

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

Poiché i fenotiazinici inducono sedazione e sonnolenza, di ciò si deve tenere conto nei soggetti che conducono autoveicoli o altri macchinari o che svolgono lavori pericolosi.

4.8 Effetti indesiderati

Patologie del sistema nervoso: con l'uso di fenotiazine possono verificarsi, specie durante le prime settimane di terapia, sedazione e sonnolenza che per lo più scompaiono con la prosecuzione della cura o con una opportuna riduzione del dosaggio. Altri effetti comportamentali che si sono manifestati con varia frequenza sono insonnia, irrequietezza, ansia, euforia, agitazione psicomotoria, depressione dell'umore o aggravamento dei sintomi psicotici. All'attività anticolinergica delle fenotiazine è dovuta l'eventuale comparsa di secchezza delle fauci, midriasi, turbe della visione, stipsi e anche ileo paralitico, ritenzione urinaria, ed altri segni di ridotta attività parasimpatica. Sono inoltre possibili convulsioni e modificazioni della temperatura corporea. Un aumento significativo e non altrimenti spiegabile della temperatura corporea può essere dovuto ad intolleranza verso il prodotto; in tal caso è necessario interrompere la terapia. Per la depressione del centro della tosse possono verificarsi affezioni ab ingestis. Reazioni di tipo extrapiramidale sono comuni durante il trattamento con fenotiazine. Esse sono ordinariamente rappresentate da distonie muscolari, acatisia, sindromi pseudo-parkinsoniane e discinesie persistenti tardive. Le distonie e l'acatisia sono più frequenti nei bambini, mentre i segni di parkinsonismo prevalgono negli anziani soprattutto se portatori di lesioni organiche cerebrali. Le distonie comprendono spasmi dei muscoli del collo e del tronco fino al torcicollo e all'opistotono, crisi oculogire, trisma, protrusione della lingua e spasmi carpo-podali. Queste reazioni compaiono molto precocemente e scompaiono entro 24-48 ore dalla sospensione della terapia. Molto raramente le distonie possono determinare laringospasmo associato a cianosi e asfissia.

L'acatisia è caratterizzata da irrequietezza motoria e talora da insonnia. Più frequente nei primi giorni di terapia, può comparire anche tardivamente. I disturbi spesso regrediscono spontaneamente; in caso contrario possono essere ben controllati riducendo il dosaggio o associando un anticolinergico antiparkinson. Le sindromi pseudo-parkinsoniane (acinesia, rigidità, tremore a riposo, etc.) sono per lo più sensibili ai farmaci specifici; nei casi persistenti può essere necessaria la riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento.

Le discinesie persistenti tardive si manifestano per lo più durante terapia a lungo termine e con alti dosaggi, anche nel periodo successivo alla sospensione del farmaco.

Sono colpiti con maggiore frequenza gli anziani e le donne.

Esse si manifestano con movimenti ritmici della lingua, delle labbra e del volto, più raramente delle estremità e sono generalmente precedute da fini movimenti vermicolari della lingua. La sospensione della terapia può impedire lo sviluppo della sintomatologia, della quale non si

conosce tuttavia una terapia specifica. La riduzione periodica del dosaggio dei neurolettici se clinicamente possibile può aiutare a riconoscere precocemente l'insorgenza di discinesia tardiva. Molto raramente può comparire distonia tardiva non associata con la discinesia tardiva. E' caratterizzata da movimenti coreici o movimenti distonici ad insorgenza ritardata, spesso persistente e può potenzialmente divenire irreversibile.

Patologie cardiovascolari: ipotensione, tachicardia, vertigini, manifestazioni sincopali, sono abbastanza comuni in pazienti che assumono fenotiazine. Poiché sono più frequenti e gravi per via parenterale, l'iniezione deve essere eseguita in clinostatismo mantenendo il paziente in tale posizione da 30 a 60 minuti. Gli effetti ipotensivi sono più evidenti nei soggetti con feocromocitoma e insufficienza della mitrale. Sono possibili alterazioni del tracciato elettrocardiografico. Sono stati segnalati con Largactil o altri farmaci della stessa classe casi rari di prolungamento del QT, aritmie atriali, blocco A-V, aritmie ventricolari come torsioni di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco. Casi molto rari di morte improvvisa.

Patologie del sistema emolinfopoietico: gli effetti sulla crisi ematica sono piuttosto rari, ma gravi. Essi comprendono leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia, porpora, anemia emolitica ed anemia aplastica.

Patologie della cute e del sistema sottocutaneo: sono possibili reazioni di ipersensibilità (generale o da contatto) e fotosensibilità, che per lo più sono rappresentate da eritemi, orticaria, eczemi, dermatiti esfoliative. Nelle terapie a lungo termine sono state segnalate pigmentazioni brune specie nelle zone fotoesposte.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: le fenotiazine possono provocare iperprolattinemia, riduzione degli estrogeni, del progesterone e delle gonadotropine ipofisarie. Come conseguenza possono comparire nelle donne ingrossamento e tensione mammaria, lattazione abnorme, amenorrea e nell'uomo ginecomastia e riduzione del volume testicolare, impotenza. Altri effetti possibili sono un aumento del peso corporeo, edema periferico, iperglicemia e glicosuria.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: oltre a quelle cutanee ed ematologiche si può verificare con varia frequenza un ittero colestatico, clinicamente simile ad una epatite infettiva e caratterizzato da iperbilirubinemia, ipertransaminasemia, aumento della fosfatasi alcalina ed eosinofilia. In caso di segni o sintomi di sofferenza epatica la terapia deve essere immediatamente sospesa. Altre reazioni di ipersensibilità sono rappresentate da edema laringeo o angioneurotico, laringospasmo, broncospasmo, reazioni anafilattiche, sindromi tipo lupus eritematoso sistemico.

Patologie dell'occhio: in caso di terapia protratta è stata segnalata la comparsa nella cornea e nel cristallino di materiale particellare di natura non determinata che in certi pazienti ha determinato deficit visivo. Retinopatia pigmentaria. Poiché sembra che i danni oculari siano in relazione con il dosaggio e la durata della terapia si suggerisce che i pazienti in trattamento con alte dosi o da lungo tempo siano controllati periodicamente.

Classe sistemica organica: gravidanza, puerperio e condizioni perinatali:

Reazione avversa e frequenza: sindrome da astinenza neonatale, frequenza non nota, sintomi extrapiramidali (Vedi sezione 4.6).

Altro:

Sindrome Neurolettica Maligna (vedere sez. 4.4)

Danno epatico e renale.

Come con tutte le fenotiazine in pazienti in trattamento prolungato con clorpromazina si può sviluppare "polmonite silente".

Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (TEV), inclusi casi di embolismo polmonare (EP) e trombosi venosa profonda (TVE). La frequenza di questi eventi è sconosciuta

4.9 Sovradosaggio

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 LARGACTIL può modificare la normale risposta. Non usare mai adrenalina.

Istituire un trattamento sintomatico della depressione del sistema nervoso come nei casi di 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotici. Codice ATC: N05AA01.

LARGACTIL contiene quale principio attivo la clorpromazina, neurolettico fenotiazinico che agisce principalmente a livello dei gangli della base, del sistema limbico e dell'ipotalamo. A livello del SNC l'effetto più importante è quello del blocco dei recettori dopaminergici.

La clorpromazina possiede inoltre un'azione di blocco alfa-adrenergico e proprietà anticolinergiche e adrenergiche, queste ultime per riduzione del recupero delle amine simpaticomimetiche a livello delle membrane neuronali pre-sinaptiche. L'esatto meccanismo con il quale le fenotiazine svolgono il loro effetto antipsicotico non è noto. Le proprietà farmacologiche comunque spiegano bene gli effetti extrapiramidali, cardiovascolari, endocrini e sul sistema nervoso autonomo, che di solito accompagnano l'uso terapeutico di tali farmaci.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La clorpromazina, somministrata per via orale è rapidamente assorbita; la sua biodisponibilità relativa in rapporto alla via i.m. è di circa il 50%. La clorpromazina si distribuisce in tutto l'organismo, il suo legame alle proteine plasmatiche è elevato. La clorpromazina attraversa la barriera ematoencefalica, raggiungendo concentrazioni nel tessuto cerebrale superiori a quelle plasmatiche; si ritrova nella placenta e viene escreta nel latte materno.

L'emivita della clorpromazina è breve (qualche ora) ma la sua eliminazione è lenta e prolungata (4 settimane e oltre). Le variazioni individuali sono molto ampie.

La clorpromazina subisce un metabolismo di primo passaggio nel tratto gastrointestinale; un intenso metabolismo epatico con formazione di metaboliti sia attivi che inattivi; si ha inoltre un circolo enteroepatico. L'eliminazione avviene attraverso l'urina e le feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta è risultata 25 mg/kg nel ratto per via e.v.; 75 mg/kg e 50 mg/kg nel topo rispettivamente per via orale e per via e.v.; 15 mg/kg nel coniglio per via e.v..

Gli studi di tossicità subacuta in cani trattati per via s.c. e orale per un mese a dosi di 2 e 20 mg/kg e per via s.c. ed e.v. per 12 giorni a dosi di 5 mg/kg hanno dimostrato una buona tollerabilità del farmaco, come pure gli studi di tossicità cronica in ratti trattati 13 mesi per os.

La clorpromazina non ha mostrato effetti negativi sul ciclo riproduttivo del ratto, e non è risultata teratogena. Gli studi condotti in vivo e in vitro su cromosomi umani hanno evidenziato la non mutagenicità della clorpromazina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse

Amido di mais, Lattosio, Cellulosa microcristallina, Magnesio stearato, Silice colloidale anidra, Zeina, Titanio diossido, E 172, Olio di ricino.

Soluzione iniettabile

Sodio cloruro, Sodio solfito anidro, Sodio citrato, Potassio metabisolfito, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

- Compresse: 4 anni.
- soluzione iniettabile: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al riparo della luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse: astuccio di 25 compresse rivestite con film da 25 mg in blister opaco.
astuccio di 20 compresse rivestite con film da 100 mg in blister opaco.
Soluzione iniettabile: astuccio di 5 fiale in vetro da 2 ml dosate a 50 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TEOFARMA S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene (PV)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LARGACTIL 25 mg compresse rivestite con film – 25 compresse	AIC n°.	007899026
LARGACTIL 100 mg compresse rivestite con film – 20 compresse	AIC	n°.
007899038		
LARGACTIL 50 mg/2 ml soluzione iniettabile – 5 fiale 50 mg 2 ml	AIC n°.	007899014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

LARGACTIL 25 mg compresse rivestite con film – 25 compresse	21.02.1955/31.05.2010
LARGACTIL 100 mg compresse rivestite con film – 20 compresse	02.02.1956/31.05.2010
LARGACTIL 50 mg/2 ml soluzione iniettabile – 5 fiale 50 mg 2 ml	12.06.1953/31.05.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO