

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLOPIXOL 10 mg compresse rivestite con film
CLOPIXOL 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Clopixol 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene:

10 mg di zuclopentixolo (pari a 11,82 mg di zuclopentixolo dicloridrato).

Clopixol 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene:

25 mg di zuclopentixolo (pari a 29,55 mg di zuclopentixolo cloridrato).

Eccipienti con effetti noti:

Lattosio monoidrato, olio di ricino idrogenato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film (compresse).

10 mg: compressa rivestita con film, di colore rosso-marrone tenue, rotonda, biconvessa.

25 mg: compressa rivestita con film, di colore rosso-marrone, rotonda, biconvessa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Schizofrenia acuta e cronica ed altre sindromi dissociative caratterizzate da sintomi quali allucinazioni, agitazione, eccitamento psicomotorio, ostilità, aggressività e disturbi della sfera affettiva.

Fase maniacale della psicosi maniaco-depressiva.

Nelle sindromi mentali organiche (ritardo mentale) accompagnate da delirio, ipereccitabilità psicomotoria, agitazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La posologia va aggiustata individualmente ed in base alle condizioni del paziente. In generale, la terapia va iniziata con bassi dosaggi per raggiungere rapidamente la dose ottimale in funzione della risposta terapeutica individuale.

Schizofrenia acuta ed altre sindromi dissociative acute. Gravi stati di agitazione acuta. Stati maniacali

Trattamento per via orale: generalmente 10-50 mg al dì. Nei casi di moderata o grave entità, iniziare con 20 mg al giorno aumentando di 10-20 mg ogni 2-3 giorni fino a 75 mg o più al giorno.

Schizofrenia cronica ed altre sindromi dissociative a carattere cronico

Trattamento orale: la dose di mantenimento è generalmente di 20-40 mg al giorno.

Stati di agitazione in pazienti con ritardo mentale

Trattamento orale: 6-20 mg al giorno. La dose può essere aumentata fino a 25-40 mg al giorno, secondo necessità.

Bambini

L'uso di Clopixol nei bambini non è raccomandato.

4.3 Controindicazioni

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

Intossicazione acuta da alcool, barbiturici ed oppiacei. Stati comatosi. In assenza di dati clinici di sicurezza e di efficacia di zuclopentixolo nei bambini, il prodotto non deve essere impiegato in età pediatrica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'assunzione di un qualsiasi neurolettico comporta la possibilità di sviluppare una sindrome neurolettica maligna (ipertermia, rigidità muscolare, stato di coscienza fluttuante, instabilità del sistema nervoso autonomo). Il rischio può essere maggiore con i farmaci più potenti. I casi ad esito fatale sono più spesso associati a pazienti con sindrome cerebrale organica pre-esistente, ritardo mentale ed abuso di oppiacei ed alcool.

Trattamento: sospensione del neurolettico. Trattamento sintomatico e ricorso a misure generali di sostegno. Dantrolene e bromocriptina possono essere d'aiuto.

I sintomi possono persistere per più di una settimana dalla sospensione dei neurolettici assunti per via orale e per un periodo di tempo superiore se associati a farmaci con formulazioni "depot".

Come altri neurolettici, zuclopentixolo deve essere somministrato con cautela in pazienti con sindrome cerebrale organica, convulsioni e malattia epatica grave.

Come descritto per altri farmaci psicotropi, zuclopentixolo può modificare la risposta all'insulina e al glucosio rendendo necessario un aggiustamento della terapia antidiabetica nei pazienti diabetici.

I pazienti in terapia da molto tempo, in particolare quelli trattati ad alte dosi, devono essere attentamente monitorati e periodicamente è necessario valutare l'eventuale riduzione della dose di mantenimento.

Come con altri farmaci appartenenti alla classe terapeutica degli antipsicotici, zuclopentixolo può causare prolungamento dell'intervallo QT. Persistenti prolungamenti del tratto QT possono aumentare il rischio di aritmia maligna.

Per questo motivo zuclopentixolo deve essere usato con cautela negli individui suscettibili (con ipokaliemia, ipomagnesiemia o predisposizione genetica) e in pazienti con precedenti disturbi cardiovascolari, come prolungamento dell'intervallo QT, bradicardia significativa (<50 battiti al minuto), un recente infarto acuto del miocardio, scompenso cardiaco o aritmia cardiaca, o con una storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT.

Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici (vedere paragrafo 4.5).

Sono stati riportati, con farmaci antipsicotici, casi di tromboembolia venosa (TEV). Dal momento che i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per la TEV, tutti i possibili fattori di rischio per la TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con zuclopentixolo e devono essere adottate misure preventive.

In seguito a somministrazione di farmaci antipsicotici, tra cui zuclopentixolo, sono stati riportati casi di leucopenia, neutropenia e agranulocitosi.

Anziani

Eventi cerebrovascolari

In studi clinici randomizzati verso 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. Zuclopentixolo deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.

Aumento della mortalità in pazienti anziani con demenza

I dati di due studi osservazionali su vasta scala hanno dimostrato che i soggetti anziani affetti da demenza trattati con antipsicotici hanno un rischio leggermente aumentato di morte rispetto a coloro che non sono stati trattati. Non ci sono dati sufficienti per fornire una stima precisa dell'esatta grandezza del rischio e la causa del incremento di rischio non è nota.

Zuclopentixolo non è indicato per il trattamento dei disturbi comportamentali correlati alla demenza.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Clopixol compresse rivestite con film contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Clopixol compresse rivestite con film contiene olio di ricino idrogenato, può causare disturbi gastrici e diarrea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

Zuclopentixolo può potenziare l'effetto sedativo dell'alcool, dei barbiturici e di altri depressori del sistema nervoso centrale.

I neurolettici possono aumentare o ridurre l'effetto dei farmaci antiipertensivi; l'effetto antiipertensivo di guanetidina e di molecole ad azione analoga si riduce.

L'uso concomitante di neurolettici e litio aumenta il rischio di neurotossicità.

Gli antidepressivi triciclici ed i neurolettici inibiscono reciprocamente il loro metabolismo.

Zuclopentixolo può ridurre l'effetto di levodopa e dei farmaci adrenergici.

L'uso concomitante di metoclopramide e piperazina aumenta il rischio di insorgenza di sintomi extrapiramidali.

Poiché zuclopentixolo è parzialmente metabolizzato dal CYP2D6, l'uso concomitante di farmaci noti come inibitori di questo enzima può causare una riduzione della clearance di zuclopentixolo.

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano l'intervallo QT, il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta. Si raccomanda pertanto di evitare la somministrazione concomitante di questi farmaci.

Le classi rilevanti di farmaci includono:

- antiaritmici della classe IA e III (come chinidina, amiodarone, sotalolo)
- alcuni antipsicotici (come aloperidolo, droperidolo, pimozide)
- alcuni macrolidi (come eritromicina)
- alcuni antistaminici (come terfenadina, astemizolo)
- alcuni antibiotici chinolonici (come moxifloxacina).

La lista sopra riportata non è esaustiva pertanto l'uso concomitante di qualunque altra molecola nota per prolungare significativamente l'intervallo QT (come cisapride, litio) deve essere evitato.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti come diuretici tiazidici (ipokaliemia) ed utilizzare cautela con i farmaci noti per aumentare la concentrazione plasmatica di zuclopentixolo in quanto possono aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QT ed il rischio di insorgenza di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Zuclopentixolo non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che il beneficio atteso per la paziente non superi il rischio teorico per il feto.

I neonati nati da madri trattate con neurolettici durante le fasi avanzate della gravidanza, o durante il travaglio, possono mostrare segni di intossicazione, quali letargia, tremore ed ipereccitabilità ed un basso punteggio di apgar.

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

Studi condotti con zuclopentixolo sugli animali hanno evidenziato tossicità nella riproduzione (vedere paragrafo 5.3 - tossicità riproduttiva).

Allattamento

Poiché zuclopentixolo è presente a basse concentrazioni nel latte materno, è improbabile che abbia effetti sul neonato alle dosi terapeutiche. La dose ingerita dal neonato è inferiore all'1% della dose materna correlata al peso (in mg/kg). Durante il trattamento con zuclopentixolo l'allattamento può essere proseguito se considerato di importanza clinica, tuttavia si raccomanda di tenere il neonato sotto osservazione, specialmente nelle prime 4 settimane dopo la nascita.

Fertilità

Nell'uomo, sono stati riportati effetti indesiderati quali iperprolattinemia, galattorrea, amenorrea, disfunzione erettile e disturbi dell' eiaculazione (vedere paragrafo 4.8). Tali effetti indesiderati possono avere un impatto negativo sulla funzione sessuale femminile e / o maschile e sulla fertilità.

Se si verificano iperprolattinemia, galattorrea, amenorrea o disfunzioni sessuali clinicamente significativi, si deve considerare una riduzione della dose (se possibile) o la sua sospensione. Gli effetti sono reversibili con la sospensione del trattamento.

La somministrazione di zuclopentixolo nei ratti maschi e femmine è stata associata ad un leggero ritardo nell'accoppiamento. In un esperimento in cui zuclopentixolo è stato somministrato con la dieta, è stata notata una

riduzione della prestazione nell'accoppiamento e una riduzione del tasso di concepimento.

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

Zuclopentixolo è un medicinale sedativo. I pazienti in trattamento con i medicinali psicotropi possono avere l'attenzione generale e la concentrazione compromesse pertanto devono essere avvertiti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono in gran parte dose dipendenti. La frequenza e la gravità sono maggiormente pronunciate nella prima fase del trattamento e migliorano proseguendo il trattamento.

Possono insorgere reazioni extrapiramidali, soprattutto durante la prima fase di trattamento. Nella maggior parte dei casi, questi effetti indesiderati possono essere controllati con successo riducendo la dose e/o utilizzando farmaci antiparkinson. Si sconsiglia un abituale utilizzo preventivo di farmaci antiparkinson. I farmaci antiparkinson non alleviano la discinesia tardiva e possono farla peggiorare. Si raccomanda la riduzione del dosaggio o, se possibile, la sospensione della terapia con zuclopentixolo. Nell'acatisia persistente, possono essere d'aiuto una benzodiazepina o il propranololo.

Le frequenze riportate sono quelle di letteratura e dei report spontanei. La frequenza è così definita: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), molto rara ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico	Rara	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	Rara	Ipersensibilità, reazione anafilattica
Patologie endocrine	Rara	Iperprolattinemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Aumento dell'appetito, aumento di peso
	Non comune	Riduzione dell'appetito, perdita di peso
	Rara	Iperglicemia, tolleranza al glucosio compromessa, iperlipidemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia, depressione, ansia, nervosismo, sogni vividi, agitazione, diminuzione della libido

	Non comune	Apatia, incubi, aumento della libido, stato confusionale.
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza, acatisia, ipercinesia, ipocinesia
	Comune	Tremore, distonia, ipertonìa, vertigini, mal di testa, parestesia, disturbi dell'attenzione, amnesia, andamento anomalo
	Non comune	Discinesia tardiva, iperriflessia, discinesia, parkinsonismo, sincope, atassia, disturbi del linguaggio, ipotonia, convulsioni, emicrania
	Molto rara	Sindrome neurolettica maligna
Patologie dell'occhio	Comune	Disturbi dell'accomodazione, visione anomala
	Non comune	Crisi oculogire, midriasi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini
	Non comune	Iperacusia, tinnito
Patologie cardiache	Comune	Tachicardia, palpitazioni
	Rara	Elettrocardiogramma QT prolungato
Patologie vascolari	Non comune	Ipotensione, vampate di calore
	Molto rara	Tromboembolia venosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Congestione nasale, dispnea
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Bocca secca
	Comune	Ipersecrezione salivare, costipazione, vomito, dispepsia, diarrea
	Non comune	Dolore addominale, nausea, flatulenza
Patologie	Non	Test della funzionalità epatica

epatobiliari	comune	anormale
	Molto rara	Epatiti colestatiche, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Iperidrosi, prurito
	Non comune	Rash, reazioni da fotosensibilità, disturbi di pigmentazione, seborrea, dermatiti, porpora
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia
	Non comune	Rigidità muscolare, trisma, torcicollo
Patologie renali e urinarie	Comune	Disturbi della minzione, ritenzione urinaria, poliuria
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	Non nota	Sindrome da astinenza neonatale, sintomi extrapiramidali (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disturbi dell'eiaculazione, disfunzione erettile, disturbi nell'orgasmo femminile, secchezza della vulva-vaginale
	Rara	Ginecomastia, galattorrea, amenorrea, priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia, stanchezza, malessere, dolore
	Non comune	Sete, ipotermia, febbre

Sono stati osservati con zuclopentixolo e altri farmaci della stessa classe terapeutica degli antipsicotici casi rari di prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco. Casi molto rari di morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4).

La brusca interruzione di zuclopentixolo può determinare sintomi da sospensione. I sintomi più comuni sono nausea, vomito, anoressia, diarrea, rinorrea, sudorazione, mialgia, parestesia, insonnia, irrequietezza, ansia e agitazione. I pazienti possono anche presentare vertigini, alternati stati di caldo e freddo e tremore. I sintomi generalmente iniziano entro i primi 4 giorni dall'interruzione del trattamento e si risolvono entro 7-14 giorni.

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/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sonnolenza, coma, disturbi del movimento, convulsioni, shock, ipertermia/ipotermia.

Sono state segnalate alterazioni dell'ECG, prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco e aritmie ventricolari quando assunto in sovradosaggio ed in concomitanza con altri farmaci noti per influenzare l'attività cardiaca.

La dose più alta di zuclopentixolo somministrata per via orale negli studi clinici è stata di 450 mg al giorno.

Trattamento

Il trattamento è sintomatico e di supporto. E' necessario istituire misure di sostegno del sistema respiratorio e cardiovascolare. Non deve essere somministrata adrenalina in quanto potrebbe determinare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa. Le convulsioni possono essere trattate con diazepam, i disturbi del movimento con biperidene.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antipsicotici, derivati del tioxantene

Codice ATC: N05AF05

Clopixol è un potente neurolettico ad azione sedativa appartenente al gruppo dei tioxanteni.

L'attività antipsicotica dei neurolettici è generalmente correlata alla loro capacità di blocco dei recettori dopaminergici; i tioxanteni, tra cui lo zuclopentixolo, presentano un'elevata affinità sia per i recettori D-1 che per i recettori D-2 ed il loro effetto antistereotipico non viene significativamente influenzato dal trattamento concomitante con anticolinergici. Grazie all'elevata affinità per i recettori D-1, i tioxanteni inducono minore supersensitizzazione, rispetto ad altri neurolettici, e conseguentemente minor possibilità di insorgenza di discinesia.

Oltre all'azione antipsicotica, Clopixol possiede un'azione sedativa immediata; l'effetto sedativo prolungato non specifico si instaura dopo qualche settimana di trattamento.

L'effetto sedativo specifico rende Clopixol particolarmente indicato nel trattamento di pazienti psicotici con manifestazioni di tipo agitazione, aggressività ed ostilità.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Clopixol viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale; i livelli ematici sono ben correlati alla dose somministrata. I metaboliti non possiedono attività farmacologica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

In uno studio su tre generazioni di ratti è stato osservato un ritardo nell'accoppiamento. Una volta accoppiati non c'è stato alcun effetto sulla fertilità. In un esperimento in cui zuclopentixolo è stato somministrato con la dieta, è stata notata una riduzione della prestazione nell'accoppiamento e una riduzione del tasso di concepimento.

Gli studi sulla riproduzione animale non hanno evidenziato effetti embriotossici o teratogeni.

In uno studio peri/post-natale nel ratto, dosi di 5 e 15 mg/kg/giorno hanno determinato un aumento delle nascite di feti morti, riduzione della sopravvivenza e ritardo dello sviluppo dei piccoli.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse:

Amido di patata

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Copovidone

Glicerina 85%

Talco

Olio di ricino idrogenato

Magnesio stearato.

Rivestimento delle compresse:

Ipromellosa 5,

Macrogol 6000.

Coloranti:

Titanio diossido (E 171)

Ossido di ferro rosso (E 172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Clopiroxol 10 mg: 30 compresse in blister di PVC bianco con foglio di alluminio, inserito in un astuccio di cartone.

Clopiroxol 25 mg: 20 compresse in blister di PVC bianco con foglio di alluminio, inserito in un astuccio di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lundbeck Italia S.p.A., Via della Moscova n. 3, 20121 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"10 mg compresse rivestite con film" - 30 compresse - A.I.C. n. 026890107

"25 mg compresse rivestite con film" - 20 compresse - A.I.C. n. 026890119

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Clopiroxol 10 mg e 25 mg compresse rivestite con film

Data della prima autorizzazione: Dicembre 1991

Data dell'ultimo rinnovo: Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/11/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopixol 200 mg/ml soluzione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 fiala da 1 ml contiene:

Zuclopentixolo decanoato 200 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Olio limpido, di colore giallastro, praticamente privo di particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sindromi dissociative acute e croniche nonché altre sindromi paranoide ed allucinatorie, specie quando il quadro clinico è caratterizzato da ansietà ed inquietudine, ipereccitabilità psicomotoria e reazioni affettive.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato in ambiente ospedaliero, effettuato sotto il controllo del medico specialista.

Posologia

Adulti Clopixol 200 mg/ml soluzione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare va somministrato per iniezione intragluteale profonda, in genere in dose da 200 a 400 mg (da 1 ml a 2 ml), ad intervalli compresi tra 2 e 4 settimane, in funzione dell'effetto terapeutico. In alcuni pazienti sono necessarie dosi più elevate od iniezioni ad intervalli più brevi. Di solito si inizia il trattamento con iniezione di 100 mg i.m.; dopo una settimana od alla ricomparsa dei sintomi, si somministra una seconda dose di 100 e 200 mg o superiore (al più tardi dopo 4 settimane).

Per la terapia di mantenimento, si somministrano per via i.m., dosi comprese tra 100 e 600 mg (di solito sono sufficienti 200 mg), ad intervalli compresi fra 2 e 4 settimane. Le iniezioni di più di 2 ml vanno fatte in sedi diverse.

Come con una qualsiasi altra soluzione oleosa iniettabile è importante assicurarsi, previa aspirazione prima dell'iniezione, di non aver inserito inavvertitamente l'ago in un vaso.

4.3 Controindicazioni

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

Intossicazioni acute da alcool, barbiturici ed oppiacei. Come altri farmaci antipsicotici Clopixol 200 mg/ml soluzione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare non va somministrato in presenza di coronaropatie, cerebrovasculopatie, scompenso cardiaco congestizio nonché in pazienti affetti da parkinsonismo o da gravi nefro e/o epatopatie.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'assunzione di un qualsiasi neurolettico comporta la possibilità di sviluppare una sindrome neurolettica maligna (ipertermia, rigidità muscolare, stato di coscienza fluttuante, instabilità del sistema nervoso autonomo).

Il rischio può essere maggiore con i farmaci più potenti.

I casi ad esito fatale sono più spesso associati a pazienti con sindrome cerebrale organica pre-esistente, ritardo mentale ed abuso di oppiacei ed alcool.

Trattamento: sospensione del neurolettico. Trattamento sintomatico e ricorso a misure generali di sostegno. Dantrolene e bromocriptina possono essere d'aiuto.

I sintomi possono persistere per più di una settimana dalla sospensione dei neurolettici assunti per via orale e per un periodo di tempo superiore se associati a farmaci con formulazioni "depot".

Come altri neurolettici, zuclopentixolo decanoato deve essere somministrato con cautela in pazienti con sindrome cerebrale organica, convulsioni e malattia epatica grave.

Come descritto per altri farmaci psicotropi, zuclopentixolo decanoato può modificare la risposta all'insulina e al glucosio rendendo necessario un aggiustamento della terapia antidiabetica nei pazienti diabetici.

I pazienti in terapia da molto tempo, in particolare quelli trattati ad alte dosi, devono essere attentamente monitorati e periodicamente è necessario valutare l'eventuale riduzione della dose di mantenimento.

Come con altri farmaci appartenenti alla classe terapeutica degli antipsicotici, zuclopentixolo decanoato può causare prolungamento dell'intervallo QT. Persistenti prolungamenti del tratto QT possono aumentare il rischio di aritmia maligna.

Per questo motivo zuclopentixolo decanoato deve essere usato con cautela negli individui suscettibili (con ipokaliemia, ipomagnesiemia o predisposizione genetica) e in pazienti con precedenti disturbi cardiovascolari, come prolungamento dell'intervallo QT, bradicardia significativa (<50 battiti al minuto), un recente infarto acuto del

miocardio, scompenso cardiaco o aritmia cardiaca, o con una storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT.

Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici (vedere paragrafo 4.5).

Sono stati riportati, con farmaci antipsicotici, casi di tromboembolia venosa (TEV). Dal momento che i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per la TEV, tutti i possibili fattori di rischio per la TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con zuclopentixolo decanoato e devono essere adottate misure preventive.

In seguito a somministrazione di farmaci antipsicotici, tra cui zuclopentixolo, sono stati riportati casi di leucopenia, neutropenia e agranulocitosi. Antipsicotici "depot" a lunga durata d'azione devono essere usati con cautela, in combinazione con altri farmaci, noti per avere un potenziale mielosoppressivo, dal momento che non possono essere eliminati rapidamente dal corpo quando questo può essere richiesto.

Anziani

Eventi cerebrovascolari

In studi clinici randomizzati verso 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. Zuclopentixolo decanoato deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.

Aumento della mortalità in pazienti anziani con demenza

I dati di due studi osservazionali su vasta scala hanno dimostrato che i soggetti anziani affetti da demenza trattati con antipsicotici hanno un rischio leggermente aumentato di morte rispetto a coloro che non sono stati trattati. Non ci sono dati sufficienti per fornire una stima precisa dell'esatta grandezza del rischio e la causa del incremento di rischio non è nota.

Zuclopentixolo decanoato non è indicato per il trattamento dei disturbi comportamentali correlati alla demenza.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

Zuclopentixolo decanoato può potenziare l'effetto sedativo dell'alcool, dei barbiturici e di altri depressori del sistema nervoso centrale.

I neurolettici possono aumentare o ridurre l'effetto dei farmaci antiipertensivi; l'effetto antiipertensivo di guanetidina e di molecole ad azione analoga si riduce.

L'uso concomitante di neurolettici e litio aumenta il rischio di neurotossicità.

Gli antidepressivi triciclici ed i neurolettici inibiscono reciprocamente il loro metabolismo.

Zuclopentixolo decanoato può ridurre l'effetto di levodopa e dei farmaci adrenergici.

L'uso concomitante di metoclopramide e piperazina aumenta il rischio di insorgenza di sintomi extrapiramidali.

Poiché zuclopentixolo è parzialmente metabolizzato dal CYP2D6, l'uso concomitante di farmaci noti come inibitori di questo enzima può causare una riduzione della clearance di zuclopentixolo.

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano l'intervallo QT, il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta. Si raccomanda pertanto di evitare la somministrazione concomitante di questi farmaci.

Le classi rilevanti di farmaci includono:

- antiaritmici della classe IA e III (come chinidina, amiodarone, sotalolo)
- alcuni antipsicotici (come aloperidolo, droperidolo, pimozide)
- alcuni macrolidi (come eritromicina)
- alcuni antistaminici (come terfenadina, astemizolo)
- alcuni antibiotici chinolonici (come moxifloxacina).

La lista sopra riportata non è esaustiva pertanto l'uso concomitante di qualunque altra molecola nota per prolungare significativamente l'intervallo QT (come cisapride, litio) deve essere evitato.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti come diuretici tiazidici (ipokaliemia) ed utilizzare cautela con i farmaci noti per aumentare la concentrazione plasmatica di zuclopentixolo decanoato in quanto possono aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QT ed il rischio di insorgenza di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Zuclopentixolo decanoato non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che il beneficio atteso per la paziente non superi il rischio teorico per il feto.

I neonati nati da madri trattate con neurolettici durante le fasi avanzate della gravidanza, o durante il travaglio, possono mostrare segni di intossicazione, quali letargia, tremore ed ipereccitabilità ed un basso punteggio di apgar.

I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici, incluso zuclopentixolo, durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi i 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.

Studi condotti con zuclopentixolo sugli animali hanno evidenziato tossicità nella riproduzione (vedere paragrafo 5.3 - tossicità riproduttiva).

Allattamento

Poiché zuclopentixolo è presente a basse concentrazioni nel latte materno, è improbabile che abbia effetti sul neonato alle dosi terapeutiche. La dose ingerita dal neonato è inferiore all'1% della dose materna correlata al peso (in mg/kg). Durante il trattamento con zuclopentixolo decanoato l'allattamento può essere proseguito se considerato di importanza clinica, tuttavia si raccomanda di tenere il neonato sotto osservazione, specialmente nelle prime 4 settimane dopo la nascita.

Fertilità

Nell'uomo, sono stati riportati effetti indesiderati quali iperprolattinemia, galattorrea, amenorrea, disfunzione erettile e disturbi dell'iaculazione (vedere paragrafo 4.8). Tali effetti indesiderati possono avere un impatto negativo sulla funzione sessuale femminile e/o maschile e sulla fertilità.

Se si verificano iperprolattinemia, galattorrea, amenorrea o disfunzioni sessuali clinicamente significativi, si deve considerare una riduzione della dose (se possibile) o la sua sospensione. Gli effetti sono reversibili con la sospensione del trattamento.

La somministrazione di zuclopentixolo nei ratti maschi e femmine è stata associata ad un leggero ritardo nell'accoppiamento. In un esperimento in cui zuclopentixolo è stato somministrato con la dieta, è stata notata una riduzione della prestazione nell'accoppiamento e una riduzione del tasso di concepimento.

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

Zuclopentixolo decanoato è un medicinale sedativo. I pazienti in trattamento con i medicinali psicotropi possono avere l'attenzione generale e la concentrazione compromesse pertanto devono essere avvertiti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono in gran parte dose dipendenti. La frequenza e la gravità sono maggiormente pronunciate nella prima fase del trattamento e migliorano proseguendo il trattamento.

Possono insorgere reazioni extrapiramidali, soprattutto durante i primi giorni dopo un'iniezione e nella prima fase di trattamento. Nella maggior parte dei casi, questi effetti indesiderati possono essere controllati con successo riducendo la dose e/o utilizzando farmaci antiparkinson. Si sconsiglia un abituale utilizzo preventivo di farmaci antiparkinson. I farmaci antiparkinson non alleviano la discinesia tardiva e possono farla peggiorare. Si raccomanda la riduzione del dosaggio o, se possibile, la sospensione della terapia con zuclopentixolo. Nell'acatisia persistente, possono essere d'aiuto una benzodiazepina o il propranololo.

Le frequenze riportate sono quelle di letteratura e dei report spontanei. La frequenza è così definita: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), molto rara ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico	Rara	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	Rara	Ipersensibilità, reazione anafilattica
Patologie endocrine	Rara	Iperprolattinemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Aumento dell'appetito, aumento di peso
	Non comune	Riduzione dell'appetito, perdita di peso
	Rara	Iperglicemia, tolleranza al glucosio compromessa, iperlipidemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia, depressione, ansia, nervosismo, sogni vividi, agitazione, diminuzione della libido
	Non comune	Apatia, incubi, aumento della libido, stato confusionale.
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza, acatisia, ipercinesia, ipocinesia

	Comune	Tremore, distonia, ipertonìa, vertigini, mal di testa, parestesia, disturbi dell'attenzione, amnesia, andamento anomalo
	Non comune	Discinesia tardiva, iperriflessia, discinesia, parkinsonismo, sincope, atassia, disturbi del linguaggio, ipotonia, convulsioni, emicrania
	Molto rara	Sindrome neurolettica maligna
Patologie dell'occhio	Comune	Disturbi dell'accomodazione, visione anomala
	Non comune	Crisi oculogire, midriasi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini
	Non comune	Iperacusia, tinnito
Patologie cardiache	Comune	Tachicardia, palpitazioni
	Rara	Elettrocardiogramma QT prolungato
Patologie vascolari	Non comune	Ipotensione, vampate di calore
	Molto rara	Tromboembolia venosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Congestione nasale, dispnea
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Bocca secca
	Comune	Ipersecrezione salivare, costipazione, vomito, dispepsia, diarrea
	Non comune	Dolore addominale, nausea, flatulenza
Patologie epatobiliari	Non comune	Test della funzionalità epatica anormale
	Molto rara	Epatiti colestatiche, ittero
	Comune	Iperidrosi, prurito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rash, reazioni da fotosensibilità, disturbi di pigmentazione, seborrea, dermatiti, porpora
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia
	Non comune	Rigidità muscolare, trisma, torcicollo
Patologie renali e urinarie	Comune	Disturbi della minzione, ritenzione urinaria, poliuria
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	Non nota	Sindrome da astinenza neonatale, sintomi extrapiramidali (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disturbi dell'eiaculazione, disfunzione erettile, disturbi nell'orgasmo femminile, secchezza della vulva-vaginale
	Rara	Ginecomastia, galattorrea, amenorrea, priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia, stanchezza, malessere, dolore
	Non comune	Sete, ipotermia, febbre

Sono stati osservati con zuclopentixolo decanoato e altri farmaci della stessa classe terapeutica degli antipsicotici casi rari di prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco. Casi molto rari di morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4).

La brusca interruzione di zuclopentixolo decanoato può determinare sintomi da sospensione. I sintomi più comuni sono nausea, vomito, anoressia, diarrea, rinorrea, sudorazione, mialgia, parestesia, insonnia, irrequietezza, ansia e agitazione. I pazienti possono anche presentare vertigini, alternati stati di caldo e freddo e tremore. I sintomi generalmente iniziano entro i primi 4 giorni dall'interruzione del trattamento e si risolvono entro 7-14 giorni.

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/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Considerando la via di somministrazione, è improbabile che insorgano sintomi da sovradosaggio.

Sintomi

Sonnolenza, coma, disturbi del movimento, convulsioni, shock, ipertermia/ipotermia.

Sono state segnalate alterazioni dell'ECG, prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco e aritmie ventricolari quando somministrato in sovradosaggio in concomitanza con altri farmaci noti per influenzare l'attività cardiaca.

Trattamento

Il trattamento è sintomatico e di supporto.

E' necessario istituire misure di sostegno del sistema respiratorio e cardiovascolare.

Non deve essere somministrata adrenalina in quanto potrebbe determinare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa.

Le convulsioni possono essere trattate con diazepam, i disturbi del movimento con biperidene.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antipsicotici, derivati del tioxantene.

Codice ATC: N05AF05

Il clopentixolo, appartenente al gruppo dei tioxanteni, è dotato di potente azione neurolettica e sedativa.

Dal punto di vista farmacologico possiede una spiccata azione antagonizzante l'amfetamina, un debolissimo effetto anticolinergico ed un effetto antiadrenergico ed antiserotoninergico di media entità.

Dal punto di vista clinico, oltre ad essere dotato di potente azione antipsicotica, il clopentixolo possiede un notevole effetto sedativo specifico ed aspecifico; quest'ultimo scompare dopo qualche settimana di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La durata d'azione del clopentixolo è relativamente breve. L'esterificazione di cis-(z)-clopentixolo (o zucloptentixolo) con acido decanoico dà luogo ad una sostanza altamente lipofila: il decanoato di cis-(z)-clopentixolo o zucloptentixolo decanoato (Clopixol 200 mg/ml soluzione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare). Per questa sua elevata lipofilia, zucloptentixolo decanoato in soluzione oleosa, dopo iniezione intramuscolare, viene liberato molto lentamente

nella fase acquosa circostante; viene poi idrolizzato a zuclopentixolo e ad acido decanoico. Ne consegue una durata d'azione prolungata ottenuta pertanto grazie ad una riduzione considerevole della velocità con cui il principio attivo passa nel liquido interstiziale e successivamente in circolo.

Esperimenti farmacologici e farmacocinetici nell'animale hanno dimostrato un'azione di durata compresa tra 10 giorni e 3 settimane dopo la somministrazione per via muscolare. L'effetto catalettico è alquanto debole e di durata nettamente inferiore: ciò indica che gli effetti collaterali extrapiramidali dovuti all'iniezione del farmaco *retard* sono di lieve entità e passeggeri. Le sperimentazioni cliniche eseguite confermano questi fatti: Clopixol 200 mg/ml soluzione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare è stato utilizzato con successo, per via intramuscolare, ad intervalli compresi tra 2 e 4 settimane.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta La tossicità acuta è molto esigua e lo scarto fra dose letale e dose attiva è considerevole.

Tossicità riproduttiva

In uno studio su tre generazioni di ratti è stato osservato un ritardo nell'accoppiamento. Una volta accoppiati non c'è stato alcun effetto sulla fertilità. In un esperimento in cui zuclopentixolo è stato somministrato con la dieta, è stata notata una riduzione della prestazione nell'accoppiamento e una riduzione del tasso di concepimento.

Gli studi sulla riproduzione animale non hanno evidenziato effetti embriotossici o teratogeni.

Tuttavia, in uno studio peri/post natale nel ratto, dosi di 5 e 15 mg/kg/giorno hanno determinato un aumento delle nascite di feti morti, riduzione della sopravvivenza e ritardo nello sviluppo dei piccoli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio vegetale (trigliceridi a catena media).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare la fiala nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro da 1 ml.
Confezione da 1 fiala da 1 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lundbeck Italia S.p.A., Via della Moscova n. 3, 20121
Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"200 mg/ml soluzione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare" 1 fiala da 1 ml - A.I.C. n. 026890158

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Data della prima autorizzazione: Dicembre 1984
Data dell'ultimo rinnovo: Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopixol 50 mg/ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 1 ml contiene:

Zuclopentixolo acetato 50 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Olio limpido, di colore giallastro, praticamente privo di particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento iniziale delle sindromi dissociative acute incluse la psicosi maniacale e le recrudescenze delle psicosi croniche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Il dosaggio dovrebbe essere individualizzato in base alle condizioni del paziente. Lo zuclopentixolo acetato va somministrato mediante iniezione intramuscolare profonda. La tollerabilità locale è buona.

In generale, somministrare dosi da 50 a 150 mg (1-3 ml) ripetute, se necessario, ad intervalli di 2-3 giorni.

In alcuni pazienti è necessario somministrare un'ulteriore dose dopo 24-48 ore dalla prima iniezione.

Normalmente sono sufficienti una o due iniezioni di Clopixol 50 mg/ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare per poter indirizzare il paziente alla terapia di mantenimento con zuclopentixolo orale, secondo le seguenti modalità:

- somministrazione di zuclopentixolo orale 2 o 3 giorni dopo l'ultima iniezione di zuclopentixolo acetato:

iniziare un trattamento orale con zuclopentixolo alla dose di 20-60 mg/die in dosi refratte; se necessario la dose può essere aumentata di 10-20 mg ogni giorno fino ad un massimo di 150 mg/die.

Bambini: se ne sconsiglia la somministrazione.

4.3 Controindicazioni

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

Intossicazioni acute da alcool, barbiturici ed oppiacei; stati comatosi.

In assenza di dati clinici di sicurezza ed efficacia di zuclopentixolo acetato nei bambini, il prodotto non deve essere impiegato in età pediatrica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'assunzione di un qualsiasi neurolettico comporta la possibilità di sviluppare una sindrome neurolettica maligna (ipertermia, rigidità muscolare, stato di coscienza fluttuante, instabilità del sistema nervoso autonomo).

Il rischio può essere maggiore con i farmaci più potenti.

I casi ad esito fatale sono più spesso associati a pazienti con sindrome cerebrale organica pre-esistente, ritardo mentale ed abuso di oppiacei ed alcool.

Tattamento: sospensione del neurolettico. Tattamento sintomatico e ricorso a misure generali di sostegno. Dantrolene e bromocriptina possono essere d'aiuto.

I sintomi possono persistere per più di una settimana dalla sospensione dei neurolettici assunti per via orale e per un periodo di tempo superiore se associati a farmaci con formulazioni "depot".

Come altri neurolettici, zuclopentixolo acetato deve essere somministrato con cautela in pazienti con sindrome cerebrale organica, convulsioni e malattia epatica grave.

Come descritto per altri farmaci psicotropi, zuclopentixolo acetato può modificare la risposta all'insulina e al glucosio rendendo necessario un aggiustamento della terapia antidiabetica nei pazienti diabetici.

Come con altri farmaci appartenenti alla classe terapeutica degli antipsicotici, zuclopentixolo acetato può causare prolungamento dell'intervallo QT. Persistenti prolungamenti del tratto QT possono aumentare il rischio di aritmia maligna.

Per questo motivo zuclopentixolo acetato deve essere usato con cautela negli individui suscettibili (con ipokaliemia, ipomagnesiemia o predisposizione genetica) e in pazienti con precedenti disturbi cardiovascolari, come prolungamento dell'intervallo QT, bradicardia significativa (<50 battiti al minuto), un recente infarto acuto del miocardio, scompenso cardiaco o aritmia cardiaca, o con una storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT.

Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici (vedere paragrafo 4.5).

Sono stati riportati, con farmaci antipsicotici, casi di tromboembolia venosa (TEV). Dal momento che i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per la TEV, tutti i possibili fattori di rischio per la TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con zuclopentixolo acetato e devono essere adottate misure preventive.

In seguito a somministrazione di farmaci antipsicotici, tra cui zuclopentixolo, sono stati riportati casi di leucopenia, neutropenia e agranulocitosi.

Anziani

Eventi cerebrovascolari

In studi clinici randomizzati verso 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. Zuclopentixolo acetato deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.

Aumento della mortalità in pazienti anziani con demenza

I dati di due studi osservazionali su vasta scala hanno dimostrato che i soggetti anziani affetti da demenza trattati con antipsicotici hanno un rischio leggermente aumentato di morte rispetto a coloro che non sono stati trattati. Non ci sono dati sufficienti per fornire una stima precisa dell'esatta grandezza del rischio e la causa del incremento di rischio non è nota.

Zuclopentixolo acetato non è indicato per il trattamento dei disturbi comportamentali correlati alla demenza.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

Zuclopentixolo acetato può potenziare l'effetto sedativo dell'alcool, dei barbiturici e di altri depressori del sistema nervoso centrale.

I neurolettici possono aumentare o ridurre l'effetto dei farmaci antiipertensivi; l'effetto antiipertensivo di guanetidina e di molecole ad azione analoga si riduce.

L'uso concomitante di neurolettici e litio aumenta il rischio di neurotossicità.

Gli antidepressivi triciclici ed i neurolettici inibiscono reciprocamente il loro metabolismo.

Zuclopentixolo acetato può ridurre l'effetto di levodopa e dei farmaci adrenergici.

L'uso concomitante di metoclopramide e piperazina aumenta il rischio di insorgenza di sintomi extrapiramidali.

Poiché zuclopentixolo è parzialmente metabolizzato dal CYP2D6, l'uso concomitante di farmaci noti come inibitori di questo enzima può causare una riduzione della clearance di zuclopentixolo.

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano l'intervallo QT, il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta. Si raccomanda pertanto di evitare la somministrazione concomitante di questi farmaci.

Le classi rilevanti di farmaci includono:

- antiaritmici della classe IA e III (come chinidina, amiodarone, sotalolo)
- alcuni antipsicotici (come aloperidolo, droperidolo, pimozide)
- alcuni macrolidi (come eritromicina)
- alcuni antistaminici (come terfenadina, astemizolo)
- alcuni antibiotici chinolonici (come moxifloxacina).

La lista sopra riportata non è esaustiva pertanto l'uso concomitante di qualunque altra molecola nota per prolungare significativamente l'intervallo QT (come cisapride, litio) deve essere evitato.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti come diuretici tiazidici (ipokaliemia) ed utilizzare cautela con i farmaci noti per aumentare la concentrazione plasmatica di zuclopentixolo acetato in quanto possono aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QT ed il rischio di insorgenza di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Zuclopentixolo acetato non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che il beneficio atteso per la paziente non superi il rischio teorico per il feto.

I neonati nati da madri trattate con neurolettici durante le fasi avanzate della gravidanza, o durante il travaglio, possono mostrare segni di intossicazione, quali letargia, tremore ed ipereccitabilità ed un basso punteggio di apgar.

I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici, incluso zuclopentixolo, durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi i 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.

Studi condotti con zuclopentixolo sugli animali hanno evidenziato tossicità nella riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Poiché zuclopentixolo è presente a basse concentrazioni nel latte materno, è improbabile che abbia effetti sul neonato alle dosi

terapeutiche. La dose ingerita dal neonato è inferiore all'1% della dose materna correlata al peso (in mg/kg). Durante il trattamento con zuclopentixolo acetato l'allattamento può essere proseguito se considerato di importanza clinica, tuttavia si raccomanda di tenere il neonato sotto osservazione, specialmente nelle prime 4 settimane dopo la nascita.

Fertilità

Nell'uomo, sono stati riportati effetti indesiderati quali iperprolattinemia, galattorrea, amenorrea, disfunzione erettile e disturbi dell' eiaculazione (vedere paragrafo 4.8). Tali effetti indesiderati possono avere un impatto negativo sulla funzione sessuale femminile e/o maschile e sulla fertilità.

Se si verificano iperprolattinemia, galattorrea, amenorrea o disfunzioni sessuali clinicamente significativi, si deve considerare una riduzione della dose (se possibile) o la sua sospensione. Gli effetti sono reversibili con la sospensione del trattamento.

La somministrazione di zuclopentixolo nei ratti maschi e femmine è stata associata ad un leggero ritardo nell'accoppiamento. In un esperimento in cui zuclopentixolo è stato somministrato con la dieta, è stata notata una riduzione della prestazione nell'accoppiamento e una riduzione del tasso di concepimento.

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

Zuclopentixolo acetato è un medicinale sedativo. I pazienti in trattamento con i medicinali psicotropi possono avere l'attenzione generale e la concentrazione compromesse pertanto devono essere avvertiti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono in gran parte dose dipendenti. La frequenza e la gravità sono maggiormente pronunciate nella prima fase del trattamento e migliorano proseguendo il trattamento.

Possono insorgere reazioni extrapiramidali, soprattutto durante i primi giorni dopo un'iniezione e nella prima fase di trattamento. Nella maggior parte dei casi, questi effetti indesiderati possono essere controllati con successo riducendo la dose e/o utilizzando farmaci antiparkinson. Si sconsiglia un abituale utilizzo preventivo di farmaci antiparkinson. I farmaci antiparkinson non alleviano la discinesia tardiva e possono farla peggiorare. Si raccomanda la riduzione del dosaggio o, se possibile, la sospensione della terapia con zuclopentixolo. Nell'acatisia persistente, possono essere d'aiuto una benzodiazepina o il propranololo.

Le frequenze riportate sono quelle di letteratura e dei report spontanei. La frequenza è così definita: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), molto rara ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico	Rara	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	Rara	Ipersensibilità, reazione anafilattica
Patologie endocrine	Rara	Iperprolattinemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Aumento dell'appetito, aumento di peso
	Non comune	Riduzione dell'appetito, perdita di peso
	Rara	Iperglicemia, tolleranza al glucosio compromessa, iperlipidemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Insomnia, depressione, ansia, nervosismo, sogni vividi, agitazione, diminuzione della libido
	Non comune	Apatia, incubi, aumento della libido, stato confusionale.
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza, acatisia, ipercinesia, ipocinesia
	Comune	Tremore, distonia, ipertonìa, vertigini, mal di testa, parestesia, disturbi dell'attenzione, amnesia, andamento anomalo
	Non comune	Discinesia tardiva, iperriflessia, discinesia, parkinsonismo, sincope, atassia, disturbi del linguaggio, ipotonia, convulsioni, emicrania
	Molto rara	Sindrome neurolettica maligna
Patologie dell'occhio	Comune	Disturbi dell'accomodazione, visione anomala
	Non comune	Crisi oculogire, midriasi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini
	Non comune	Iperacusia, tinnito
Patologie cardiache	Comune	Tachicardia, palpitazioni

	Rara	Elettrocardiogramma QT prolungato
Patologie vascolari	Non comune	Ipotensione, vampate di calore
	Molto rara	Tromboembolia venosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Congestione nasale, dispnea
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Bocca secca
	Comune	Ipersecrezione salivare, costipazione, vomito, dispepsia, diarrea
	Non comune	Dolore addominale, nausea, flatulenza
Patologie epatobiliari	Non comune	Test della funzionalità epatica anormale
	Molto rara	Epatiti colestatiche, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Iperidrosi, prurito
	Non comune	Rash, reazioni da fotosensibilità, disturbi di pigmentazione, seborrea, dermatiti, porpora
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia
	Non comune	Rigidità muscolare, trisma, torcicollo
Patologie renali e urinarie	Comune	Disturbi della minzione, ritenzione urinaria, poliuria
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	Non nota	Sindrome da astinenza neonatale, sintomi extrapiramidali (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disturbi dell'eiaculazione, disfunzione erettile, disturbi nell'orgasmo femminile, secchezza della vulva-vaginale

	Rara	Ginecomastia, galattorrea, amenorrea, priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia, stanchezza, malessere, dolore
	Non comune	Sete, ipotermia, febbre

Sono stati osservati con zuclopentixolo acetato e altri farmaci della stessa classe terapeutica degli antipsicotici casi rari di prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco. Casi molto rari di morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4).

La brusca interruzione di zuclopentixolo acetato può determinare sintomi da sospensione. I sintomi più comuni sono nausea, vomito, anoressia, diarrea, rinorrea, sudorazione, mialgia, parestesia, insonnia, irrequietezza, ansia e agitazione. I pazienti possono anche presentare vertigini, alternati stati di caldo e freddo e tremore. I sintomi generalmente iniziano entro i primi 4 giorni dall'interruzione del trattamento e si risolvono entro 7-14 giorni.

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/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Considerando la via di somministrazione, è improbabile che insorgano sintomi da sovradosaggio.

Sintomi

Sonnolenza, coma, disturbi del movimento, convulsioni, shock, ipertermia/ipotermia.

Sono state segnalate alterazioni dell'ECG, prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco e aritmie ventricolari quando somministrato in sovradosaggio e in concomitanza con altri farmaci noti per influenzare l'attività cardiaca.

Trattamento

Il trattamento è sintomatico e di supporto. E' necessario istituire misure di sostegno del sistema respiratorio e cardiovascolare.

Non deve essere somministrata adrenalina in quanto potrebbe determinare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa.

Le convulsioni possono essere trattate con diazepam, i disturbi del movimento con biperidene.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antipsicotici, derivati del tioxantene, Codice ATC: N05AF05

Lo zuclopentixolo è un neurolettico del gruppo dei tioxanteni, con spiccate caratteristiche antipsicotiche ed effetti sedativi non specifici. In seguito all'esterificazione con l'acido acetico, lo zuclopentixolo è stato modificato in una sostanza più lipofila, lo zuclopentixolo acetato. Veicolato in olio vegetale ed iniettato per via intramuscolare, diffonde piuttosto lentamente nei fluidi tissutali circostanti, dove subisce una degradazione enzimatica che libera zuclopentixolo attivo.

L'attività antipsicotica dei neurolettici è dovuta all'effetto bloccante che essi esercitano sui recettori della dopamina. I tioxanteni hanno alta affinità sia per i recettori dopaminergici D1 accoppiati con adenilato ciclasi sia per i recettori dopaminergici D2. In vivo l'affinità per i recettori D1 prevale su quella per i D2.

Lo zuclopentixolo ha mostrato di possedere una potente attività neurolettica negli studi farmacologici comportamentali per i composti antipsicotici.

Si ritiene che i tioxanteni inducano minor supersensibilizzazione di altri neurolettici e sopprimano la supersensibilizzazione indotta da altri neurolettici. Dal momento che la supersensibilizzazione è ritenuta responsabile dello sviluppo della discinesia nell'uomo, non ci si deve aspettare l'insorgenza di tale sindrome in seguito alla somministrazione di neurolettici con marcata componente D1 come i tioxanteni. Come la maggior parte dei neurolettici, lo zuclopentixolo aumenta i livelli sierici di prolattina.

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

Il comportamento farmacocinetico dello zuclopentixolo è di tipo lineare.

Massimi livelli di concentrazione serica di zuclopentixolo sono raggiunti dopo 24-48 ore (media 36 ore) dall'iniezione con successiva lenta riduzione della curva di concentrazione. La concentrazione plasmatica massima per una dose di 100 mg è di 41 ng/ml. Tre giorni dopo l'iniezione la concentrazione sierica è pari a circa un terzo di quella massima.

Lo zuclopentixolo ha un profilo di distribuzione simile a quello di altri neurolettici con la più alta concentrazione di farmaco e dei suoi metaboliti nel fegato, polmoni, intestino e reni e minor concentrazione nel cuore, milza, cervello e sangue. Il volume apparente di distribuzione è pari a circa 20 l/kg e il legame alle proteine plasmatiche è del 98-99%.

Piccole quantità di zuclopentixolo possono superare la barriera placentare. E' secreto in piccola quantità nel latte materno - il rapporto di concentrazione latte/siero è circa 0,3.

Il metabolismo dello zuclopentixolo procede attraverso tre vie principali: sulfossidazione, N-dealchilazione della catena laterale e coniugazione con acido glucuronico. I metaboliti non possiedono

attività farmacologica. L'escrezione avviene per lo più con le feci e in misura minore con l'urina. L'emivita di eliminazione è circa 20 h e la clearance sistemica è circa 0,9 l/min.

5.3 Dati Preclinici di sicurezza

Un danno muscolare locale viene comunemente riscontrato dopo iniezione di neurolettici, incluso lo zuclopentixolo, in soluzione acquosa. Il danno tissutale è minore per i neurolettici in veicolo oleoso, incluso lo zuclopentixolo acetato, rispetto alle formulazioni in soluzione acquosa.

Tossicità acuta

Zuclopentixolo ha una bassa tossicità acuta.

Tossicità cronica

Negli studi di tossicità cronica non sono emersi dati negativi per l'uso terapeutico dello zuclopentixolo

Tossicità riproduttiva

In uno studio su tre generazioni di ratti è stato osservato un ritardo nell'accoppiamento. Una volta accoppiati non c'è stato alcun effetto sulla fertilità. In un esperimento in cui zuclopentixolo è stato somministrato con la dieta, è stata notata una riduzione della prestazione nell'accoppiamento e una riduzione del tasso di concepimento.

Gli studi sulla riproduzione animale non hanno evidenziato effetti embriotossici o teratogeni.

Tuttavia, in uno studio peri/post natale nel ratto, dosi di 5 e 15 mg/kg/giorno hanno determinato un aumento delle nascite di feti morti, riduzione della sopravvivenza e ritardo nello sviluppo dei piccoli.

Mutagenicità e carcinogenicità

Lo zuclopentixolo non ha potere mutageno né carcinogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio vegetale (trigliceridi a catena media).

6.2 Incompatibilità

Zuclopentixolo acetato non deve essere mescolato con altre soluzioni iniettabili.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Conservare la fiala nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala incolore di vetro da 1 ml.
Confezione da 1 fiala da 1 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lundbeck Italia S.p.A., Via della Moscova n. 3, 20121
Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"50 mg/ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare" 1 fiala da 1 ml -
A.I.C. n. 026890083

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Data della prima autorizzazione: Novembre 1995
Data dell'ultimo rinnovo: Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLOPIXOL 20 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene:

20 mg di zuclopentixolo (pari a 23,64 mg di zuclopentixolo dicloridrato).

Eccipienti con effetti noti:

Etanolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

Soluzione trasparente, da quasi incolore a giallognola.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Schizofrenia acuta e cronica ed altre sindromi dissociative caratterizzate da sintomi quali allucinazioni, agitazione, eccitamento psicomotorio, ostilità, aggressività e disturbi della sfera affettiva.

Fase maniacale della psicosi maniaco-depressiva.

Nelle sindromi mentali organiche (ritardo mentale) accompagnate da delirio, ipereccitabilità psicomotoria, agitazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La posologia va aggiustata individualmente ed in base alle condizioni del paziente. In generale, la terapia va iniziata con bassi dosaggi per raggiungere rapidamente la dose ottimale in funzione della risposta terapeutica individuale.

Schizofrenia acuta ed altre sindromi dissociative acute. Gravi stati di agitazione acuta. Stati maniacali

Tattamento per via orale: generalmente 10-50 mg al dì. Nei casi di moderata o grave entità, iniziare con 20 mg al giorno aumentando di 10-20 mg ogni 2-3 giorni fino a 75 mg o più al giorno.

Schizofrenia cronica ed altre sindromi dissociative a carattere cronico

Tattamento orale: la dose di mantenimento è generalmente di 20-40 mg al giorno.

Stati di agitazione in pazienti con ritardo mentale

Trattamento orale: 6-20 mg al giorno. La dose può essere aumentata fino a 25-40 mg al giorno, secondo necessità.

Bambini

L'uso di Clopixol nei bambini non è raccomandato.

Modo di somministrazione

Capovolgere completamente il flacone. Se nessuna goccia esce, picchiettare leggermente il flacone per avviare il flusso.



4.3 Controindicazioni

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

Intossicazione acuta da alcool, barbiturici ed oppiacei. Stati comatosi. In assenza di dati clinici di sicurezza e di efficacia dello zuclopentixolo nei bambini, il prodotto non deve essere impiegato in età pediatrica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'assunzione di un qualsiasi neurolettico comporta la possibilità di sviluppare una sindrome neurolettica maligna (ipertermia, rigidità muscolare, stato di coscienza fluttuante, instabilità del sistema nervoso autonomo).

Il rischio può essere maggiore con i farmaci più potenti.

I casi ad esito fatale sono più spesso associati a pazienti con sindrome cerebrale organica pre-esistente, ritardo mentale ed abuso di oppiacei ed alcool.

Trattamento: sospensione del neurolettico. Trattamento sintomatico e ricorso a misure generali di sostegno. Dantrolene e bromocriptina possono essere d'aiuto.

I sintomi possono persistere per più di una settimana dalla sospensione dei neurolettici assunti per via orale e per un periodo di tempo superiore se associati a farmaci con formulazioni "depot".

Come altri neurolettici, zuclopentixolo deve essere somministrato con cautela in pazienti con sindrome cerebrale organica, convulsioni e malattia epatica grave.

Come descritto per altri farmaci psicotropi, zuclopentixolo può modificare la risposta all'insulina e al glucosio rendendo necessario un aggiustamento della terapia antidiabetica nei pazienti diabetici.

I pazienti in terapia da molto tempo, in particolare quelli trattati ad alte dosi, devono essere attentamente monitorati e periodicamente è necessario valutare l'eventuale riduzione della dose di mantenimento.

Come con altri farmaci appartenenti alla classe terapeutica degli antipsicotici, zuclopentixolo può causare prolungamento dell'intervallo QT. Persistenti prolungamenti del tratto QT possono aumentare il rischio di aritmia maligna.

Per questo motivo zuclopentixolo deve essere usato con cautela negli individui suscettibili (con ipokaliemia, ipomagnesiemia o predisposizione genetica) e in pazienti con precedenti disturbi cardiovascolari, come prolungamento dell'intervallo QT, bradicardia significativa (<50 battiti al minuto), un recente infarto acuto del miocardio, scompenso cardiaco o aritmia cardiaca, o con una storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT.

Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici (vedere paragrafo 4.5).

Sono stati riportati, con farmaci antipsicotici, casi di tromboembolia venosa (TEV). Dal momento che i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per la TEV, tutti i possibili fattori di rischio per la TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con zuclopentixolo e devono essere adottate misure preventive.

In seguito a somministrazione di farmaci antipsicotici, tra cui zuclopentixolo, sono stati riportati casi di leucopenia, neutropenia e agranulocitosi.

Anziani

Eventi cerebrovascolari

In studi clinici randomizzati verso 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. Zuclopentixolo deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.

Aumento della mortalità in pazienti anziani con demenza

I dati di due studi osservazionali su vasta scala hanno dimostrato che i soggetti anziani affetti da demenza trattati con antipsicotici hanno un rischio leggermente aumentato di morte rispetto a coloro che non sono stati trattati. Non ci sono dati sufficienti per fornire una stima precisa dell'esatta grandezza del rischio e la causa del incremento di rischio non è nota.

Zuclopentixolo non è indicato per il trattamento dei disturbi comportamentali correlati alla demenza.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene 14,2% v/v di alcol etilico (120 mg/ml). Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

Zuclopentixolo può potenziare l'effetto sedativo dell'alcool, dei barbiturici e di altri depressori del sistema nervoso centrale.

I neurolettici possono aumentare o ridurre l'effetto dei farmaci antiipertensivi; l'effetto antiipertensivo di guanetidina e di molecole ad azione analoga si riduce.

L'uso concomitante di neurolettici e litio aumenta il rischio di neurotossicità.

Gli antidepressivi triciclici ed i neurolettici inibiscono reciprocamente il loro metabolismo.

Zuclopentixolo può ridurre l'effetto di levodopa e dei farmaci adrenergici.

L'uso concomitante di metoclopramide e piperazina aumenta il rischio di insorgenza di sintomi extrapiramidali.

Poiché zuclopentixolo è parzialmente metabolizzato dal CYP2D6, l'uso concomitante di farmaci noti come inibitori di questo enzima può causare una riduzione della clearance di zuclopentixolo.

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano l'intervallo QT, il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta. Si raccomanda pertanto di evitare la somministrazione concomitante di questi farmaci.

Le classi rilevanti di farmaci includono:

- antiaritmici della classe IA e III (come chinidina, amiodarone, sotalolo)
- alcuni antipsicotici (come aloperidolo, droperidolo, pimozide)
- alcuni macrolidi (come eritromicina)
- alcuni antistaminici (come terfenadina, astemizolo)
- alcuni antibiotici chinolonici (come moxifloxacina).

La lista sopra riportata non è esaustiva pertanto l'uso concomitante di qualunque altra molecola nota per prolungare significativamente l'intervallo QT (come cisapride, litio) deve essere evitato.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti come diuretici tiazidici (ipokaliemia) ed utilizzare cautela con i farmaci noti per aumentare la concentrazione plasmatica di zuclopentixolo in quanto possono aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QT ed il rischio di insorgenza di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Zuclopentixolo non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che il beneficio atteso per la paziente non superi il rischio teorico per il feto.

I neonati nati da madri trattate con neurolettici durante le fasi avanzate della gravidanza, o durante il travaglio, possono mostrare segni di intossicazione, quali letargia, tremore ed ipereccitabilità ed un basso punteggio di apgar.

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

Studi condotti con zuclopentixolo sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3 - tossicità riproduttiva)

Allattamento

Poiché zuclopentixolo è presente a basse concentrazioni nel latte materno, è improbabile che abbia effetti sul neonato alle dosi terapeutiche. La dose ingerita dal neonato è inferiore all'1% della dose materna correlata al peso (in mg/kg). Durante il trattamento con zuclopentixolo l'allattamento può essere proseguito se considerato di importanza clinica, tuttavia si raccomanda di tenere il neonato sotto osservazione, specialmente nelle prime 4 settimane dopo la nascita.

Fertilità

Nell'uomo, sono stati riportati effetti indesiderati quali iperprolattinemia, galattorrea, amenorrea, disfunzione erettile e disturbi dell' eiaculazione (vedere paragrafo 4.8). Tali effetti indesiderati possono avere un impatto negativo sulla funzione sessuale femminile e/o maschile e sulla fertilità.

Se si verificano iperprolattinemia, galattorrea, amenorrea o disfunzioni sessuali clinicamente significativi, si deve considerare una riduzione della dose (se possibile) o la sua sospensione. Gli effetti sono reversibili con la sospensione del trattamento.

La somministrazione di zuclopentixolo nei ratti maschi e femmine è stata associata ad un leggero ritardo nell'accoppiamento. In un esperimento in cui zuclopentixolo è stato somministrato con la dieta, è stata notata una riduzione della prestazione nell'accoppiamento e una riduzione del tasso di concepimento

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

Zuclopentixolo è un medicinale sedativo. I pazienti in trattamento con i medicinali psicotropi possono avere l'attenzione generale e la concentrazione compromesse pertanto devono essere avvertiti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono in gran parte dose dipendenti. La frequenza e la gravità sono maggiormente pronunciate nella prima fase del trattamento e migliorano proseguendo il trattamento.

Possono insorgere reazioni extrapiramidali, soprattutto durante la prima fase di trattamento. Nella maggior parte dei casi, questi effetti indesiderati possono essere controllati con successo riducendo la dose e/o utilizzando farmaci antiparkinson. Si sconsiglia un abituale utilizzo preventivo di farmaci antiparkinson. I farmaci antiparkinson non alleviano la discinesia tardiva e possono farla peggiorare. Si raccomanda la riduzione del dosaggio o, se possibile, la sospensione della terapia con zuclopentixolo. Nell'acatisia persistente, possono essere d'aiuto una benzodiazepina o il propranololo.

Le frequenze riportate sono quelle di letteratura e dei report spontanei.

La frequenza è così definita: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), molto rara ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico	Rara	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	Rara	Ipersensibilità, reazione anafilattica
Patologie endocrine	Rara	Iperprolattinemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Aumento dell'appetito, aumento di peso
	Non comune	Riduzione dell'appetito, perdita di peso
	Rara	Iperglicemia, tolleranza al glucosio compromessa, iperlipidemia

Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia, depressione, ansia, nervosismo, sogni vividi, agitazione, diminuzione della libido
	Non comune	Apatia, incubi, aumento della libido, stato confusionale.
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza, acatisia, ipercinesia, ipocinesia
	Comune	Tremore, distonia, ipertonica, vertigini, mal di testa, parestesia, disturbi dell'attenzione, amnesia, andamento anomalo
	Non comune	Discinesia tardiva, iperriflessia, discinesia, parkinsonismo, sincope, atassia, disturbi del linguaggio, ipotonia, convulsioni, emicrania
	Molto rara	Sindrome neurolettica maligna
Patologie dell'occhio	Comune	Disturbi dell'accomodazione, visione anomala
	Non comune	Crisi oculogire, midriasi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini
	Non comune	Iperacusia, tinnito
Patologie cardiache	Comune	Tachicardia, palpitazioni
	Rara	Elettrocardiogramma QT prolungato
Patologie vascolari	Non comune	Ipotensione, vampate di calore
	Molto rara	Tromboembolia venosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Congestione nasale, dispnea
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Bocca secca
	Comune	Ipersecrezione salivare, costipazione, vomito, dispepsia, diarrea

	Non comune	Dolore addominale, nausea, flatulenza
Patologie epatobiliari	Non comune	Test della funzionalità epatica anormale
	Molto rara	Epatiti colestatiche, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Iperidrosi, prurito
	Non comune	Rash, reazioni da fotosensibilità, disturbi di pigmentazione, seborrea, dermatiti, porpora
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia
	Non comune	Rigidità muscolare, trisma, torcicollo
Patologie renali e urinarie	Comune	Disturbi della minzione, ritenzione urinaria, poliuria
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	Non nota	Sindrome da astinenza neonatale, sintomi extrapiramidali (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disturbi dell'eiaculazione, disfunzione erettile, disturbi nell'orgasmo femminile, secchezza della vulva-vaginale
	Rara	Ginecomastia, galattorrea, amenorrea, priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia, stanchezza, malessere, dolore
	Non comune	Sete, ipotermia, febbre

Sono stati osservati con zuclopentixolo e altri farmaci della stessa classe terapeutica degli antipsicotici casi rari di prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco. Casi molto rari di morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4).

La brusca interruzione di zuclopentixolo può determinare sintomi da sospensione. I sintomi più comuni sono nausea, vomito, anoressia, diarrea, rinorrea, sudorazione, mialgia, parestesia, insonnia, irrequietezza, ansia e agitazione. I pazienti possono anche presentare

vertigini, alternati stati di caldo e freddo e tremore. I sintomi generalmente iniziano entro i primi 4 giorni dall'interruzione del trattamento e si risolvono entro 7-14 giorni.

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 dell'AIFA. Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sonnolenza, coma, disturbi del movimento, convulsioni, shock, ipertermia/ipotermia.

Sono state segnalate alterazioni dell'ECG, prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco e aritmie ventricolari quando assunto in sovradosaggio e in concomitanza con altri farmaci noti per influenzare l'attività cardiaca.

La dose più alta di zuclopentixolo somministrata per via orale negli studi clinici è stata di 450 mg al giorno.

Trattamento

Il trattamento è sintomatico e di supporto.

E' necessario istituire misure di sostegno del sistema respiratorio e cardiovascolare.

Non deve essere somministrata adrenalina in quanto potrebbe determinare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa.

Le convulsioni possono essere trattate con diazepam, i disturbi del movimento con biperidene.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antipsicotici, derivati del tioxantene

Codice ATC: N05AF05

Clopixol è un potente neurolettico ad azione sedativa appartenente al gruppo dei tioxanteni.

L'attività antipsicotica dei neurolettici è generalmente correlata alla loro capacità di blocco dei recettori dopaminergici; i tioxanteni, tra cui lo zuclopentixolo, presentano un'elevata affinità sia per i recettori D-1 che per i recettori D-2 ed il loro effetto antistereotipico non viene significativamente influenzato dal trattamento concomitante con anticolinergici. Grazie all'elevata affinità per i recettori D-1, i tioxanteni

inducono minore supersensitizzazione, rispetto ad altri neurolettici, e conseguentemente minor possibilità di insorgenza di discinesia.

Oltre all'azione antipsicotica, Clopixol possiede un'azione sedativa immediata; l'effetto sedativo prolungato non specifico si instaura dopo qualche settimana di trattamento.

L'effetto sedativo specifico rende Clopixol particolarmente indicato nel trattamento di pazienti psicotici con manifestazioni di tipo agitazione, aggressività ed ostilità.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Clopixol viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale; i livelli ematici sono ben correlati alla dose somministrata. I metaboliti non possiedono attività farmacologica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

In uno studio su tre generazioni di ratti è stato osservato un ritardo nell'accoppiamento. Una volta accoppiati non c'è stato alcun effetto sulla fertilità. In un esperimento in cui zuclopentixolo è stato somministrato con la dieta, è stata notata una riduzione della prestazione nell'accoppiamento e una riduzione del tasso di concepimento.

Gli studi sulla riproduzione animale non hanno evidenziato effetti embriotossici o teratogeni.

Tuttavia, in uno studio peri/post-natale nel ratto, dosaggi di 5 e 15 mg/kg/giorno hanno determinato un aumento delle nascite di feti morti, riduzione della sopravvivenza e ritardo dello sviluppo dei piccoli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo (96%) (Vol. Alcool: 14,2% (11,3% w/v) 120 mg/ml), acqua purificata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Dopo l'apertura del flacone, la soluzione in gocce orali è valida per 6 settimane se conservata a temperatura inferiore a 25°C e protetta dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C e 8°C).

Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro marrone da 10 ml con contagocce.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lundbeck Italia S.p.A., Via Joe Colombo, 2 - 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"20 mg/ml gocce orali, soluzione" flacone da 10 ml - A.I.C. n. 026890172

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Data della prima autorizzazione: Gennaio 2000

Data dell'ultimo rinnovo: Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO