RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NOZINAN 25 mg compresse rivestite con film
NOZINAN 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NOZINAN 25 mg compresse rivestite con film
Una compressa contiene 33,8 mg di levomepromazina maleato pari a 25 mg di levomepromazina base
Eccipienti con effetti noti: lattosio, amido di frumento (contenente glutine) (vedere paragrafo 4.4).

NOZINAN 100 mg compresse rivestite con film
Una compressa contiene 135 mg di levomepromazina maleato pari a 100 mg di levomepromazina base
Eccipienti con effetti noti: lattosio, amido di frumento

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nel trattamento delle schizofrenie, degli stati paranoidi e della mania. Nelle psicosi tossiche (amfetamine, LSD, cocaina etc.). Nelle sindromi mentali organiche accompagnate da delirio. Nel vomito e nel singhiozzo incoercibile. Nel trattamento dei dolori intensi generalmente in associazione con analgesici stupefacenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia varia a seconda delle indicazioni e degli obiettivi che si vogliono raggiungere; in generale è consigliabile iniziare il trattamento con dosi basse e raggiungere gradualmente la posologia ottimale. La dose giornaliera iniziale consigliata è di 25 mg sino a tre volte al giorno, da aumentare gradualmente e secondo giudizio clinico sino ad un massimo di 300 mg al giorno. Dosaggi più elevati possono essere prescritti solo in casi eccezionali e per brevi periodi di tempo e sotto stretto controllo medico.
Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati e applicare una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio in questa popolazione di pazienti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- stati comatosi specie quelli causati da sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale (alcool, barbiturici, oppiacei, etc.);
- pazienti con sospetto o riconosciuto danno cerebrale sottocorticale;

Documento reso disponibile da AIFA il 03/02/2024
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

- gravi stati di depressione;
- discrasie ematiche;
- affezioni epatiche e renali;
- 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 Levomepromazina non è escluso;
- non somministrare nel primo trimestre di gravidanza né durante l'allattamento, al di là di questo periodo il prodotto deve essere usato solo quando ritenuto essenziale e sempre sotto il diretto controllo del medico (vedere paragrafo 4.6).

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.
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. La levomepromazina può causare dolore e distensione addominale mimando l'ileo paralitico che deve essere trattato come un'emergenza.
Si deve prendere in considerazione il rischio di insorgenza di discinesie tardive, anche a bassi dosaggi, in particolare nei bambini e negli anziani. 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 (vedere paragrafo 4.8) 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.

Nozinan è stato associato alla sindrome neurolettica maligna: una rara risposta idiosincrasica caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare generalizzata, instabilità autonomica (polso o pressione sanguigna irregolari, tachicardia, diaforesi e aritmia cardiaca), stato di coscienza alterato e aumento dei livelli di creatinfosfochinasi sierica. L'ipertermia è spesso un segno precoce di questa sindrome. Ulteriori segni possono includere creatinfosfochinasi elevata, mioglobinuria (rabdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Il trattamento antipsicotico deve essere sospeso immediatamente e si deve istituire un'appropriata terapia di supporto e un attento monitoraggio.
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 per tutti i neurolettici i pazienti trattati con Levomepromazina devono essere tenuti sotto diretto controllo medico.
Per le sue proprietà farmacologiche il prodotto deve essere usato con particolare cautela negli anziani, in pazienti affetti da ipotiroidismo, insufficienza cardiaca, feocromocitoma, miastenia grave, malattie polmonari acute e croniche, glaucoma, ipertrofia prostatica, altre malattie stenosanti dell'apparato

Documento reso disponibile da AIFA il 03/02/2024
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

digerente e urinario. 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.
I pazienti trattati con alte dosi di Levomepromazina e che devono essere sottoposti ad interventi operatori, abbisognano di dosaggi inferiori di anestetici e di farmaci depressori del sistema nervoso centrale.
Rischio di ipotensione posturale in particolare nei soggetti sopra i 50 anni.
In particolare, dal momento che con i derivati fenotiazinici sono state descritte alterazioni della crasi ematica è consigliabile durante la terapia cronica con NOZINAN eseguire periodicamente un esame emocromocitometrico.
Gli effetti sulla crasi ematica debbono essere particolarmente seguiti tra la quarta e la dodicesima settimana. L'esordio di una discrasia può essere improvviso. In caso di febbre persistente, infezione o male alla gola, si consiglia un esame del sangue completo. Il trattamento deve essere interrotto in caso di leucocitosi o leucopenia.
Tranne che in situazioni eccezionali, questo medicinale non deve essere utilizzato in pazienti con morbo di Parkinson. 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. La levomepromazina può abbassare la soglia epilettica (vedere paragrafo 4.8) e deve essere utilizzata con cautela nei pazienti epilettici. La terapia deve essere interrotta qualora si verificassero 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.
Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento del QT.
Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.
Le fenotiazine neurolettiche possono potenziare il prolungamento dell'intervallo QT aumentando così il rischio di comparsa di aritmie ventricolari gravi del tipo torsione di punta, situazione potenzialmente fatale (morte improvvisa). Il prolungamento del QT è esacerbato, in particolare, dalla presenza di bradicardia, ipokaliemia e prolungamento del QT congenito o acquisito (ad es. indotto da farmaci). Se la situazione clinica lo permette, è opportuno effettuare un monitoraggio medico e di laboratorio per escludere possibili fattori di rischio prima di iniziare la terapia con un farmaco neurolettico e, a seconda delle esigenze, anche durante la terapia. (vedere anche paragrafo 4.8).
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. NOZINAN deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.

Nei pazienti trattati con NOZINAN è stata osservata iperglicemia o intolleranza al glucosio.
Nei pazienti con una diagnosi confermata di diabete mellito o con fattori di rischio per lo sviluppo del diabete, che iniziano la terapia con NOZINAN, devono essere opportunamente monitorati i livelli di glicemia durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8)

<u>Pazienti anziani con demenza:</u>
Aumento del rischio di morte in pazienti anziani con demenza, trattati con farmaci antipsicotici.
I dati di due grandi studi osservazionali hanno mostrato che le persone anziane con demenza trattate con antipsicotici sono soggette ad un moderato aumento del rischio di morte rispetto a coloro che non vengono trattati. Non ci sono dati sufficienti per fornire una stima precisa della dimensione del rischio e la causa dell'incremento del rischio non è nota.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/02/2024
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).

Nozinan non è approvato per il trattamento dei disturbi comportamentali correlati alla demenza.

Tromboembolia venosa
Casi di tromboembolia venosa (TEV) sono stati riportati con farmaci antipsicotici.
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 Nozinan e devono essere adottate delle misure preventive (vedere paragrafo 4.8).

Precauzioni di impiego
Il monitoraggio del trattamento con levomepromazina deve essere rafforzato:
- in soggetti con determinate condizioni cardiovascolari, dovute alla chinidina, per l'effetto di induzione tachicardica ed ipotensivo di questa classe di prodotti;
- in caso di grave insufficienza renale e/o epatica, per il rischio di accumulo;
- in soggetti anziani con:
  - maggiore suscettibilità all'ipotensione ortostatica, alla sedazione e agli effetti extrapiramidali,
  - stipsi cronica (rischio di ileo paralitico),
  - una possibile iperplasia prostatica;
- nei pazienti con agranulocitosi, si raccomanda un esame emocromocitometrico regolare (vedere paragrafo 4.8);
- in particolare durante i trattamenti prolungati. La discinesia tardiva a volte si verifica con l'interruzione del medicinale neurolettico e scompare quando viene reintrodotto o viene aumentato il dosaggio;

Si deve raccomandare fortemente ai pazienti di non consumare bevande alcoliche o di assumere medicinali contenenti alcol durante il trattamento.

Per il rischio di sovradosaggio bisogna fare attenzione in caso di insufficienza epatica.

All'inizio del trattamento con Nozinan devono essere eseguiti test di funzionalità epatica. Durante il trattamento cronico, i test seguenti devono essere eseguiti almeno ogni 6-12 mesi.

Eccipienti:
NOZINAN contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditati di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

NOZINAN contiene amido di frumento (contenente glutine):
NOZINAN 25 mg compresse rivestite con film contiene solo una piccolissima quantità di glutine (dall'amido di frumento) ed è molto improbabile che possa causare problemi in caso di celiachia.
Una compressa contiene non più di 5,87 microgrammi di glutine.
Pazienti con allergia al frumento (condizione diversa dalla celiachia) non devono prendere questo medicinale.
NOZINAN 100 mg compresse rivestite con film contiene solo una piccolissima quantità di glutine (dall'amido di frumento). Questo medicinale è considerato senza glutine ed è molto improbabile che possa causare problemi in caso di celiachia.
Una compressa contiene non più di 9,0 microgrammi di glutine.
Pazienti con allergia al frumento (condizione diversa dalla celiachia) non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Documento reso disponibile da AIFA il 03/02/2024
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tenuto conto delle loro proprietà fondamentali, le fenotiazine possono variamente interferire con numerosi gruppi di farmaci. Tra questi:
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.
Medicinali che abbassano la soglia convulsiva: l'uso combinato di medicinali proconvulsivanti o che abbassano la soglia convulsiva deve essere valutato attentamente a causa della gravità del rischio incorso. I principali esempi di tali medicinali sono la maggior parte degli antidepressivi (imipramino-simili, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), i neurolettici (fenotiazine, butirrofenoni), meflochina, clorochina, bupropione e tramadolo.
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.
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 NOZINAN.
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.
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: poichè la Levomepromazina può causare iperglicemia il dosaggio degli ipoglicemizzanti orali o dell'insulina deve essere accuratamente determinato.
Antiaritmici: i neurolettici possono indurre alterazioni del tracciato E.C.G. come il prolungamento dell'intervallo Q.T., devono quindi essere usati con cautela nei pazienti che assumono sostanze come gli antiaritmici che hanno effetti simili.
Antidepressivi: l'associazione di fenotiazine e antidepressivi triciclici accentua gli effetti antimuscarinici.
Deferossamina: la somministrazione della deferossamina e della proclorperazina ha determinato una encefalopatia metabolica transitoria. E' possibile che tale situazione possa verificarsi anche con la Levomepromazina, poichè questa mostra molte delle attività farmacologiche della proclorperazina.
Metabolismo del citocromo P450 2D6: è stato riportato che levomepromazina ed i suoi metaboliti non idrossilati sono inibitori del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). La somministrazione concomitante di levomepromazina con farmaci metabolizzati principalmente dal sistema enzimatico CYP2D6 può determinare un aumento dei livelli plasmatici di tali farmaci. Monitorare nei pazienti le reazioni avverse dose-dipendenti associate ai substrati CYP2D6, come amitriptilina/ossido di amitriptilina.
Medicinali atropino-simili: deve essere considerato il fatto che gli effetti indesiderati delle sostanze simili all'atropina possono essere aggiuntivi e portare più facilmente a ritenzione urinaria, riacutizzazione acuta del glaucoma, costipazione, secchezza delle fauci, ecc.
Esempi di medicinali simili all'atropina sono gli antidepressivi imipramino-simili, la maggior parte degli antistaminici H1 atropino-simili, agenti antiparkinsoniani anticolinergici, antispastici atropino-simili, disopiramide, neurolettici fenotiazinici e clozapina.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/02/2024
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).

Associazioni non raccomandate (vedere paragrafo 4.4):
Dopaminergici
Antagonismo reciproco tra dopaminergici e neurolettici. I dopaminergici possono causare o aggravare i disturbi psicotici. Se il trattamento con neurolettici è necessario in pazienti con malattia di Parkinson trattati con un dopaminergico, quest'ultimo deve essere ridotto gradualmente (l'interruzione improvvisa degli agenti dopaminergici espone il paziente al rischio di "sindrome neurolettica maligna").

Quando gli antipsicotici sono usati con farmaci concomitanti che prolungano il QT (inclusi alcuni antiaritmici, antidepressivi e altri antipsicotici) e farmaci che causano squilibrio elettrolitico, aumenta il rischio di aritmie.
Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.

Combinazioni che devono essere usate con cautela (vedere paragrafo 4.4):
Altri medicinali sedativi che abbassano la soglia convulsiva
Aumentato rischio di convulsioni

Associazioni da tenere in considerazione
Alcol (bevanda o eccipiente)
L'alcol aumenta l'effetto sedativo di queste sostanze. Può verificarsi depressione respiratoria. Una minore attenzione può rendere pericolosa la guida di veicoli e l'uso di macchinari. Evitare il consumo di bevande alcoliche e altri medicinali contenenti alcol.
Litio
Rischio di insorgenza di sintomi neuropsichiatrici suggestivi di una sindrome neurolettica maligna o di avvelenamento da 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 Nozinan deve essere sospesa.
Altri medicinali sedativi e barbiturici
Aumento della depressione del sistema nervoso centrale. Una minore attenzione può rendere pericolosa la guida di veicoli e l'uso di macchinari.
Medicinali che abbassano la pressione sanguigna
Aumento del rischio di ipotensione, in particolare ipotensione ortostatica.
Guanetidina
Inibizione dell'effetto antipertensivo della guanetidina (inibizione della captazione della guanetidina nella fibra simpatica, suo sito d'azione).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Per evitare qualsiasi scompenso durante la gravidanza è desiderabile il mantenimento di un buon equilibrio psicologico materno. Se è necessario un trattamento medico per garantire questo equilibrio, deve iniziare e continuare con una dose efficace per tutta la gravidanza.

I neonati esposti agli antipsicotici (incluso Nozinan) 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. Sono state segnalate le seguenti reazioni: agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio, bradicardia, tachicardia, disturbi della nutrizione, ileo da meconio, passaggio ritardato del meconio, gonfiore addominale.

I dati clinici con levomepromazina sono rassicuranti ma ancora limitati e gli studi sugli animali non sono sufficienti per giungere a una conclusione sulla tossicità riproduttiva.
Alla luce di questi dati, come misura precauzionale, è preferibile evitare di usare Nozinan durante la gravidanza e i neonati devono essere strettamente monitorati in caso di trattamento alla fine della gravidanza.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/02/2024
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza (si legga attentamente il paragrafo 4.3): al di là di questo periodo il prodotto non è raccomandato e 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 nei casi di sintomatologia conclamata per la quale non sia possibile un intervento alternativo e non nei frequenti e semplici casi di emesi gravidica e tantomeno con fini preventivi di essa.
Nell'uomo, non è stato valutato il rischio teratogeno della levomepromazina. Diversi studi epidemiologici prospettici condotti con altre fenotiazine sono risultati contraddittori per quanto riguarda il rischio teratogeno.

Allattamento
Non somministrare durante l'allattamento (si legga attentamente il paragrafo 4.3).
La levomepromazina viene escreta nel latte materno in piccole quantità. Non si può escludere un rischio per il lattante. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o la terapia con NOZINAN, tenendo presente il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità
Nozinan non è raccomandato nelle donne in età fertile che non usino contraccettivi.
Nell'uomo, a causa delle interazioni con i recettori della dopamina, la levomepromazina può causare iperprolattinemia, che può essere associata a ridotta fertilità nelle donne. Alcuni studi suggeriscono che il trattamento con levomepromazina sia associato ad una compromissione della fertilità maschile.

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

Si deve tener conto, in particolare nei conducenti di veicoli e negli utenti di altri macchinari o in coloro che svolgono lavori pericolosi, della diminuzione dell'attenzione dovuta ai rischi di sedazione, sonnolenza, disorientamento e confusione legati a questo medicinale, soprattutto all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

A basse dosi:
Disturbi autonomici
• effetti anticolinergici come secchezza delle fauci, stipsi o anche ileo paralitico, disturbi dell'accomodazione, midriasi, turbe della visione, rischio di ritenzione urinaria ed altri segni di ridotta attività parasimpatica (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi neuropsichiatrici
- sedazione e sonnolenza più pronunciate all'inizio del trattamento,
- insonnia, irrequietezza, reazioni d'ansia, cambiamenti d'umore,
- euforia, agitazione psicomotoria, depressione dell'umore o aggravamento dei sintomi psicotici, stati confusionali, delirio. 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.

A dosi più elevate:
Disturbi neuropsichiatrici
- Parkinsonismo (con dosaggio elevato prolungato)
- Discinesia precoce (torcicollo spasmodico, crisi oculogire, trisma, ecc.),
- Sindrome extrapiramidale:

Documento reso disponibile da AIFA il 03/02/2024
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

- acinesia con o senza ipertonia, e in parziale diminuzione con agenti anticolinergici antiparkinsoniani
- movimenti ipercinetici-ipertonici, stimolatori motori
- acatisia (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).

- Discinesia tardiva.
  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.

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-podalici. 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.
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.
Gli agenti anticolinergici antiparkinsoniani non hanno alcun effetto o possono causare un peggioramento della condizione.

Disturbi autonomici
Effetti anticolinergici: Nei pazienti in terapia con levomepromazina è stata riportata, molto raramente, enterocolite necrotizzante che può essere fatale.

Patologie endocrine ed effetti sul metabolismo
Iperprolattinemia, riduzione degli estrogeni, del progesterone e delle gonadotropine ipofisarie. Come conseguenza possono comparire nelle donne ingrossamento e tensione mammaria, lattazione abnorme, galattorrea, amenorrea e nell'uomo ginecomastia e riduzione del volume testicolare, impotenza.
Altri effetti possibili sono edema periferico. Intolleranza al glucosio, iperglicemia (vedere paragrafo 4.4) e glicosuria.
Iponatriemia, sindrome da inappropiata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).
Disregolazione termica.

Esami diagnostici
Aumento del peso corporeo

<u>Rari e dose-dipendenti</u>
Patologie cardiache
la Levomepromazina, più facilmente di altri fenotiazinici, causa ipotensione, tachicardia, vertigini, manifestazioni sincopali. Gli effetti ipotensivi possono comportare particolari problemi nei soggetti con insufficienza della mitrale e malattie cardiache.
Sono possibili alterazioni del tracciato elettrocardiografico che includono prolungamento del QT (come con altri neurolettici), depressione del tratto ST, alterazione dell'onda U e dell'onda T. Durante il trattamento con fenotiazine neurolettiche, probabilmente correlati al dosaggio, sono stati riportati aritmie cardiache che includono aritmie ventricolari e aritmie atriali, blocco atrio-ventricolare, tachicardia ventricolare, che possono portare a fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/02/2024
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sono stati segnalati casi molto rari di torsione di punta.

Meno frequenti e non dose-dipendenti
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Sono possibili reazioni di ipersensibilità (generale o da contatto), reazioni cutanee allergiche 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.

Patologie del sistema emolinfopoietico
Gli effetti sulla crasi ematica sono piuttosto gravi. Essi comprendono leucopenia, agranulocitosi (frequenza non nota), porpora, anemia emolitica ed anemia aplastica.
Frequenza non nota: eosinofilia, trombocitopenia (che include porpora trombocitopenica).

Patologie dell'occhio
Depositi brunastri nel segmento anteriore dell'occhio causati dall'accumulo del farmaco e generalmente senza impatto sulla visione. 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.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Casi molto rari di priapismo.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Inoltre, nei pazienti in terapia con neurolettici antipsicotici, appartenenti alle classi di fenotiazine, butirrofenoni o benzamidi, vi sono stati casi isolati di morte improvvisa di origine cardiaca, nonché casi non spiegati di morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4).

Patologie vascolari:
Con gli antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolia venosa, inclusi casi di embolia polmonare, qualche volta fatale, e trombosi venosa profonda (frequenza non nota.) (vedere paragrafo 4.4).
Ipotensione posturale.

Disturbi del sistema nervoso:
Stato confusionale, convulsioni (frequenza non nota),
Sindrome Neurolettica Maligna (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema immunitario:
Reazioni d'ipersensibilità
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 epatobiliari
Epatite epatocellulare, colestatico e misto. Aumento delle transaminasi, ittero.

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali
Frequenza non nota: sindrome da astinenza neonatale, sintomi extrapiramidali (vedi sezione 4.6).

Altro: Patologie renali ed urinarie
Danno renale.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/02/2024
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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 https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio
Convulsioni, sindrome Parkinsoniana molto seria, coma.
Esaltazione degli effetti indesiderati: instaurare idonea terapia antiparkinson, miorilassante e/o antiistaminica.
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 NOZINAN 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: Psicolettici, antipsicotici; codice A.T.C.: N05AA02

Nozinan contiene quale principio attivo la levomepromazina, un neurolettico fenotiazinico, che presenta alcune specifiche attività farmacologiche. Essa antagonizza la trasmissione sinaptica dopaminergica; possiede una spiccata azione di blocco alfa-adrenergico e proprietà anticolinergiche e adrenergiche, queste ultime per riduzione del recupero delle amine simpatico-mimetiche a livello delle membrane neuronali presinaptiche. Somministrate nell'uomo e nell'animale le fenotiazine dimostrano evidenti effetti sul comportamento, sull'attività motoria, sul sonno e sui riflessi condizionati.
L'esatto meccanismo col 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

<u>Assorbimento</u>
Le concentrazioni massime nel siero si raggiungono in media 1-3 ore dopo somministrazione orale e 30-90 minuti dopo iniezione intramuscolare.

<u>Eliminazione</u>
L'emivita della levomepromazina ha un'ampia variabilità individuale (da 15 a 78 ore).
I metaboliti della levomepromazina sono derivati sulfo-ossidati e un derivato demetilato attivo.
Il prodotto viene eliminato sia per via urinaria sia fecale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 03/02/2024
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso nell'uomo del princpio attivo contenuto nel prodotto medicinale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:
amido di frumento; lattosio monoidrato; magnesio stearato; silice colloidale idrata; destrina.
Rivestimento:
ipromellosa; macrogoli; titanio diossido; ossido di ferro giallo.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Per proteggere il medicinale dalla luce, tenere il blister nell'imballaggio esterno.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse in blister termosaldato in Alluminio/PVC:
- Astuccio di 20 compresse da 25 mg
- Astuccio di 20 compresse da 100 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.r.l. - Viale L. Bodio, 37/B – Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NOZINAN 25 mg compresse rivestite con film	AIC n°. 015228012
NOZINAN 100 mg compresse rivestite con film	AIC n°. 015228024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06.06.1959
Data del rinnovo più recente: 01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO MARZO 2023

Documento reso disponibile da AIFA il 03/02/2024
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).
Agenzia Italiana del Farmaco