

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)**  
**PIRIUM®**  
**(πιμοζίδη)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

PIRIUM® 4 mg δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Το PIRIUM (πιμοζίδη) είναι διαθέσιμο σε δισκία των 4 mg για από του στόματος χορήγηση.

Για τα έκδοχα, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκία

*Δισκία των 4 mg για από του στόματος χορήγηση*

Πράσινο, κυκλικό, αμφίκυρτο δισκίο που στη μία πλευρά φέρει την εγχάραξη “JANSSEN” και σταυροειδή χαραγή στην άλλη πλευρά.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το PIRIUM ενδείκνυται κυρίως σε χρόνια ψυχωσικούς που ανταποκρίνονται στις ειδικές αντιψυχωσικές ενέργειες των νευροληπτικών, σαν κύρια αγωγή στη μακροχρόνια αντιψυχωσική θεραπεία συντήρησης που βοηθά στην προαγωγή, αποκατάσταση ή στη διατήρηση βέλτιστης κοινωνικής επανένταξης.

Το PIRIUM ενδείκνυται επίσης, ως εναρκτήρια θεραπεία σε εξωτερικούς ασθενείς και σε νέους ή επανεισαγόμενους ασθενείς, αρκεί η ψυχοκινητική διέγερση, η επιθετικότητα ή το σοβαρό άγχος που παρουσιάζουν να μην αποτελούν τα κυρίαρχα συμπτώματα.

Το PIRIUM, επιπλέον, ενδείκνυται σε ασθενείς με οριακή ψύχωση, που προκαλεί ανάρμοστη κοινωνική συμπεριφορά και απαιτεί βελτίωση ή σταθεροποίηση της κοινωνικής τους επανένταξης.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Μία μόνη πρωινή λήψη συνιστάται για όλους τους ασθενείς.

Επειδή η ατομική ανταπόκριση στην αντιψυχωσική θεραπεία ποικίλλει, η δοσολογία θα πρέπει να καθορίζεται εξατομικευμένα και η έναρξη και ο καθορισμός της ακριβούς δοσολογίας θα πρέπει να πραγματοποιείται κάτω από στενή κλινική παρακολούθηση.

*Ενήλικες*

Η συνιστώμενη εναρκτήρια δόση για ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια είναι 2 έως 4 mg μια φορά την ημέρα, με αυξήσεις ανά εβδομαδιαία διαστήματα από 2 έως 4 mg μέχρις ότου επιτευχθεί ικανοποιητικό θεραπευτικό επίπεδο ή εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μέση δόση συντήρησης είναι 6 mg την ημέρα με συνήθη διακύμανση από 2 έως 12mg την ημέρα. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 20 mg.

Οι ασθενείς πρέπει να επανεξετάζονται τακτικά ώστε να επιτευχθεί χρήση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης.

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Η δόση συντήρησης είναι η ίδια με αυτή των ενηλίκων αλλά συνιστάται η έναρξη της θεραπείας να γίνεται με τη μισή εναρκτήρια δόση των ενηλίκων.

#### *Παιδιατρικοί ασθενείς*

Η συνιστώμενη δόση είναι η μισή από αυτή των ενηλίκων. Δεν συνιστάται για παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το PIRIUM αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην πιμοζίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό.

Αντενδείκνυται επίσης σε ενδογενή κατάθλιψη, κωματώδεις καταστάσεις. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε καταθλιπτικές διαταραχές και σε νόσο του Parkinson.

Το PIRIUM αντενδείκνυται σε ασθενείς με σύνδρομο συγγενούς επιμήκυνσης του διαστήματος QT ή με οικογενειακό ιστορικό του συνδρόμου αυτού και σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακών αρρυθμιών ή κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsades de Pointes). Προκειμένου να αποκλεισθούν οι καταστάσεις αυτές, συνιστάται να διενεργείται ΗΚΓ πριν τη θεραπεία.

Το PIRIUM δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις επίκτητου επιμηκυμένου διαστήματος QT, όπως συσχετίζεται σε ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που είναι γνωστό ότι επιμηκύνουν το διάστημα QT (βλέπε Παράγραφο 4.5), σε γνωστή υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία ή σε κλινικά σημαντική βραδυκαρδία ή κλινικά σημαντικές καρδιακές διαταραχές (π.χ. πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες οι οποίες αντιμετωπίζονται με αντιαρρυθμικά κλάσης IA και III).

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων αναστολέων του CYP 3A4 όπως αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, αντιικά της ομάδας των αναστολέων πρωτεάσης, αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδών και νεφαζοδόνης. Επίσης, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων αναστολέων του CYP 2D6 όπως η κινιδίνη. Η αναστολή του ενός ή και των δύο συστημάτων του κυτοχρώματος P450 μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση των συγκεντρώσεων της πιμοζίδης στο αίμα και αύξηση της πιθανότητας επιμήκυνσης του διαστήματος QT.

Το PIRIUM αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χρήση αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης όπως σερτραλίνης, παροξετίνης, σιταλοπράμης και εσιταλοπράμης (βλέπε Παράγραφο 4.5).

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

#### *Έλεγχος καρδιακής λειτουργίας*

Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές επιμήκυνσης του διαστήματος QT, κοιλιακής αρρυθμίας και κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsades de Pointes), σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου για επιμήκυνση του διαστήματος QT στους οποίους χορηγήθηκαν θεραπευτικές δόσεις πιμοζίδης και στα πλαίσια υπερδοσολογίας. Έχουν επίσης αναφερθεί κοιλιακή ταχυκαρδία και κοιλιακή μαρμαρυγή (σε μερικές περιπτώσεις με θανατηφόρες εκβάσεις), επιπρόσθετα των πολύ σπάνιων αναφορών αιφνίδιου θανάτου και καρδιακής ανακοπής.

Όπως συμβαίνει με άλλα νευροληπτικά, περιπτώσεις αιφνίδιου, μη αναμενόμενου θανάτου έχουν αναφερθεί με την πιμοζίδη, στις συνιστώμενες δοσολογίες και στα πλαίσια υπερδοσολογίας. Πριν την έναρξη της θεραπείας με πιμοζίδη, ρέπει να διενεργείται ΗΚΓ, και να επαναλαμβάνεται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αν εμφανισθούν διαταραχές επαναπόλωσης (επιμήκυνση του διαστήματος QT, αλλαγές κύματος T ή ανάπτυξη κύματος U) ή αναπτυχθούν αρρυθμίες, πρέπει σε αυτούς τους ασθενείς να αναθεωρηθεί η αναγκαιότητα της θεραπείας με πιμοζίδη. Πρέπει να παρακολουθούνται στενά και πρέπει να ελαττωθεί η δόση της πιμοζίδης που λαμβάνουν ή να διακοπεί το φάρμακο. Η πιμοζίδη πρέπει να διακοπεί αν το διάστημα QT ή QTc υπερβεί τα 500 msec.

Όπως με άλλα νευροληπτικά, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με καρδιοαγγειακές νόσους, σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό επιμήκυνσης του διαστήματος QT και σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται άλλα φάρμακα που επιμηκύνουν το διάστημα QT.

Υπόταση μπορεί να παρουσιαστεί πολύ σπάνια.

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές αποτελούν επίσης παράγοντα κινδύνου (βλ. κεφ. 4.4 «Αντενδείξεις» και 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης») γι' αυτό συνιστάται ο περιοδικός έλεγχος των ηλεκτρολυτών. Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα πιμοζίδη δεν πρέπει να χορηγούνται φάρμακα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

#### *Αυξημένη ψυχοκινητική δραστηριότητα*

Κλινικές δοκιμές με πιμοζίδη δείχνουν ότι είτε δεν είναι ή είναι μόνο ελάχιστα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της διέγερσης, της ανησυχίας και του σοβαρού άγχους.

#### *Ηπατική νόσος*

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ηπατική νόσο γιατί η πιμοζίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ.

#### *Κινητική της ανταπόκρισης/ διακοπής*

Στη σχιζοφρένεια, η ανταπόκριση στην αγωγή με αντιψυχωσικά φάρμακα μπορεί να καθυστερήσει. Αν διακοπούν τα φάρμακα, η επανεμφάνιση των συμπτωμάτων μπορεί να μην γίνει εμφανής για αρκετές εβδομάδες ή μήνες. Οξεία συμπτώματα απόσυρσης, που περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, εφίδρωση και αϋπνία, έχουν περιγραφεί μετά από απότομη διακοπή υψηλών δόσεων αντιψυχωσικών φαρμάκων. Μπορεί να παρουσιαστεί επανεμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων καθώς και δυσκινητικά σημεία (ακαθισία, δυστονία και δυσκινησία). Συνιστάται βαθμιαία διακοπή του φαρμάκου.

#### *Εξωπυραμιδικά συμπτώματα*

Όπως με όλα τα νευροληπτικά, μπορεί να συμβούν εξωπυραμιδικά συμπτώματα (βλέπε Παράγραφο 4.8). Αντιπαρκινσονικά φάρμακα αντιχολινεργικού τύπου μπορούν να χορηγηθούν όταν χρειάζεται, αλλά δεν πρέπει να συνταγογραφούνται σαν προληπτικό μέτρο.

### *Βραδυκινησία*

Όπως με όλα τα αντιψυχωσικά φάρμακα, βραδυκινησία μπορεί να παρουσιαστεί σε ορισμένους ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία ή μετά από διακοπή του φαρμάκου. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται κυρίως από ρυθμικές ακούσιες κινήσεις της γλώσσας, του προσώπου, του στόματος ή της γνάθου. Οι εκδηλώσεις μπορεί να είναι μόνιμες σε ορισμένους ασθενείς. Το σύνδρομο μπορεί να καλυφθεί όταν η θεραπεία ξαναρχίσει, όταν η δόση αυξηθεί ή όταν γίνει αλλαγή της θεραπείας σε ένα διαφορετικό αντιψυχωσικό φάρμακο. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί όσο το δυνατό συντομότερα.

Δεν υπάρχει γνωστή θεραπεία για την βραδυκινησία. Το αντιψυχωσικό φάρμακο, όπως και οι αντιχολινεργικοί παράγοντες μπορεί να καλύψουν τα συμπτώματα της ασθένειας. Παρόλο που οι αντιχολινεργικοί παράγοντες δεν προδιαθέτουν σε βραδυκινησία, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε μόνιμη βάση για να καλύψουν τις παρκινσονικές δράσεις των αντιψυχωσικών καθώς μπορεί να καλύψουν τα πρώιμα σημεία της βραδυκινησίας.

### *Κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο*

Όπως και τα άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα, το PIRIUM συσχετίστηκε με κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο: μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση χαρακτηριζόμενη από υπερθερμία, γενικευμένη μυϊκή δυσκαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταβολές του επιπέδου συνείδησης. Η υπερθερμία είναι συχνά ένα πρώιμο σημείο αυτού του συνδρόμου. Η αντιψυχωσική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να χορηγηθεί κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία και να καθοριστεί προσεκτική παρακολούθηση.

### *Σπασμοί*

Όπως με άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα, το PIRIUM πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών ή άλλων καταστάσεων που δυνητικά μειώνουν τον ουδό των σπασμών. Επιπρόσθετα έχουν αναφερθεί σπασμοί γενικευμένης επιληψίας σχετιζόμενοι με το PIRIUM.

### *Ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος*

Η διακοπή της ικανότητας του σώματος να ελαττώσει τη θερμοκρασία στο εσωτερικό του έχει αποδοθεί σε αντιψυχωσικούς παράγοντες. Συνιστάται κατάλληλη φροντίδα όταν πιμοζίδη συνταγογραφείται σε ασθενείς οι οποίοι θα βιώσουν καταστάσεις, που μπορεί να συνεισφέρουν στην αύξηση της θερμοκρασίας στο εσωτερικό του σώματος π.χ. επίπονη άσκηση, έκθεση σε υπερβολική θερμοκρασία, ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων με αντιχολινεργική δράση ή να υπάρχει αφυδάτωση.

### *Ενδοκρινικές επιδράσεις*

Οι ορμονικές επιδράσεις των αντιψυχωσικών νευροληπτικών φαρμάκων περιλαμβάνουν υπερπρολακτιναιμία, η οποία μπορεί να προκαλέσει γαλακτόρροια, γυναιομαστία, ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια και στυτική δυσλειτουργία.

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

Η πιμοζίδη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του ενζυμικού συστήματος κυτόχρωμα P450 τύπος 3A4 (CYP 3A4) και πιο εξειδικευμένα μέσω του τύπου CYP 2D6. Στοιχεία in-vitro υποδηλώνουν ότι ειδικότερα ισχυροί αναστολείς του ενζυμικού συστήματος CYP 3A4 όπως αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, αντιικά της ομάδας των αναστολέων πρωτεάσης, αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδών και νεφραζοδόνη θα αναστείλουν το μεταβολισμό της

πιμοζίδης, καταλήγοντας σε σημαντικά αυξημένα επίπεδα πλάσματος της πιμοζίδης. In-vitro στοιχεία υποδηλώνουν επίσης, ότι η κινιδίνη ελαττώνει τον εξαρτώμενο από το CYP 2D6 μεταβολισμό της πιμοζίδης. Αυξημένα επίπεδα πιμοζίδης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT.

Ταυτόχρονη χρήση της πιμοζίδης με φάρμακα που είναι γνωστό ότι επιμηκύνουν το διάστημα QT αντενδείκνυται (βλέπε Παράγραφο 4.3). Παραδείγματα περιλαμβάνουν ορισμένα αντιαρρυθμικά, όπως αυτά της Κατηγορίας IA (όπως κινιδίνη, δισοπυραμίδη και προκαϊναμίδη) και της Κατηγορίας III (όπως αμιωδαρόνη και σοταλόλη), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (όπως αμιτριπτυλίνη), ορισμένα τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά (όπως μαπροτιλίνη), ορισμένα άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα (όπως φαινοθειαζίνες και σερτινδόλη), ορισμένα αντισταμινικά (όπως αστεμιζόλη και τερφεναδίνη), σιζαπρίδη, βεπριδίλη, αλοφαντρίνη και σπαρφλοξασίνη. Η λίστα αυτή είναι μόνο ενδεικτική και όχι διεξοδική.

Να μη χορηγείται σε συνδυασμό με φάρμακα που προκαλούν μεταβολή των ηλεκτρολυτών. Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση με διουρητικά, ειδικά με εκείνα που προκαλούν υποκαλιαιμία. Επειδή ο χυμός γκρέιπφρουτ είναι γνωστό ότι αναστέλλει το μεταβολισμό των φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του ενζύμου CYP3A4, η ταυτόχρονη χρήση χυμού γκρέιπφρουτ και PIRIUM πρέπει να αποφεύγεται.

Μια μελέτη in vivo κατά την οποία προστέθηκε πιμοζίδη σε θεραπεία με σετραλίνη σε σταθεροποιημένη κατάσταση αποκάλυψε μια αύξηση 40% στην AUC και  $C_{max}$  της πιμοζίδης (βλέπε Παράγραφο 4.3).

Μια μελέτη in vivo κατά την οποία συγχρηγήθηκαν πιμοζίδη και σιταλοπράμη είχε ως αποτέλεσμα μια μέση αύξηση των τιμών QTc περίπου κατά 10 milliseconds. Η σιταλοπράμη δεν επηρέασε την AUC και  $C_{max}$  της πιμοζίδης (βλέπε Παράγραφο 4.3).

Μια μελέτη in vivo κατά την οποία συγχρηγήθηκαν πιμοζίδη (μία εφάπαξ δόση 2 mg) και παροξετίνη (60 mg ημερησίως) συσχετίστηκε με μέσες αυξήσεις κατά 151% στην AUC της πιμοζίδης και κατά 62% στην  $C_{max}$  της πιμοζίδης (βλέπε Παράγραφο 4.3).

Λόγω του ότι το ένζυμο CYP1A2 μπορεί επίσης να συμβάλλει στο μεταβολισμό του PIRIUM, οι γιατροί που συνταγογραφούν θα πρέπει να λάβουν υπόψη τη θεωρητική πιθανότητα για φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με αναστολείς αυτού του ενζυμικού συστήματος.

Το PIRIUM μπορεί να διαταράξει την αντιπαρκινσονική δράση της λεβαντόπα. Η δόση των αντισπασμωδικών μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί λαμβάνοντας υπόψη την μειωμένη ουδό των σπασμών.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Η ασφάλεια χρήσης της πιμοζίδης κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει τεκμηριωθεί. Γι' αυτό, δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που είναι δυνατό να τεκνοποιήσουν, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, εκτός αν κατά τη γνώμη του θεράποντος γιατρού, τα αναμενόμενα οφέλη από τη χορήγηση του φαρμάκου στην ασθενή αντισταθμίζουν το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Το PIRIUM είναι δυνατό να εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Αν η χρήση του PIRIUM θεωρείται απαραίτητη, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται.

Δεδομένα από ζώα κατέδειξαν μερική εμβρυοτοξικότητα σε επίπεδα δόσεων παρόμοια με το μέγιστο επίπεδο που χρησιμοποιείται στον άνθρωπο (maximum human use level, MHUL).

Καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου και εμβρυοτοξικότητα παρατηρήθηκε, σε επίπεδα δόσεων 6 φορές του MHUL, βασιζόμενες σε mg/kg. Δεν έχουν παρατηρηθεί τερατογενείς επιδράσεις.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το PIRIUM μπορεί να επηρεάσει την εγρήγορση ιδιαίτερα κατά την έναρξη της αγωγής. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να ενισχυθούν από το αλκοόλ. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν για τον κίνδυνο υπνηλίας και να δοθούν συμβουλές να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας μέχρι να γίνει γνωστό πόσο τους επηρεάζει το φάρμακο.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### *Δεδομένα από τις Κλινικές Δοκιμές*

##### *Δεδομένα από Διπλά- Τυφλές, Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Μελέτες– Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Φαρμάκου που Αναφέρθηκαν με Συχνότητα Εμφάνισης $\geq 2\%$*

Η ασφάλεια του Piriium αξιολογήθηκε σε 299 άτομα που συμμετείχαν σε 7 διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Οι πληροφορίες που παρουσιάζονται στο τμήμα αυτό προέρχονται από αθροιστικά δεδομένα. Ο συγκεκριμένος πληθυσμός ασθενών στις διαφορετικές δοκιμές αποτελείται από ασθενείς με σχιζοφρένεια, οριακή ψύχωση ή διαταραχές της συμπεριφοράς.

**Οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου που αναφέρθηκαν από  $\geq 2\%$  των ατόμων που έλαβαν Piriium στις δοκιμές αυτές παρουσιάζονται στον πίνακα 1.**

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Φαρμάκου Που αναφέρθηκαν από  $\geq 2\%$  των ατόμων που έλαβαν Piriium σε 7 Διπλά- Τυφλές, Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές**

<i>Σύστημα/ Κατηγορία Οργάνου Προτιμώμενος Όρος</i>	<b>Piriium (n=165) %</b>	<b>Εικονικό Φάρμακο (n=134) %</b>
<b>Διαταραχές του Μεταβολισμού και της Θρέψης</b>		
Ανορεξία	6	1
<b>Ψυχιατρικές Διαταραχές</b>		
Αϋπνία	7	2
<b>Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος</b>		
Ζάλη	11	6
Υπνηλία	11	7
Κεφαλαλγία	7	4
Τρόμος	4	1
Λήθαργος	3	1
<b>Οφθαλμικές Διαταραχές</b>		
Όραση θαμπή	2	0
<b>Διαταραχές του Γαστρεντερικού Συστήματος</b>		
Δυσκοιλιότητα	7	1
Ξηροστομία	5	2
Έμετος	3	1
<b>Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού</b>		
Υπεριδρωσία	13	7

Υπερδραστηριότητα σημηματογόνων αδένων	3	1
<b>Διαταραχές των Νεφρών και των Ουροφόρων Οδών</b>		
Νυκτουρία	12	6
Πολλακισουρία	7	2
<b>Διαταραχές του Αναπαραγωγικού Συστήματος και του Μαστού</b>		
Στυτική δυσλειτουργία	2	1
<b>Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης</b>		
Κατάπτωση	2	1

**Ελεγχόμενα με Δραστικό Φάρμακο Δεδομένα– Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Φαρμάκου που Αναφέρθηκαν με Συχνότητα Εμφάνισης  $\geq 2\%$**

Η ασφάλεια του Piriium αξιολογήθηκε σε 303 ασθενείς που συμμετείχαν σε 11 διπλά-τυφλές συγκριτικές μελέτες. Οι πληροφορίες που παρουσιάζονται στο τμήμα αυτό προέρχονται από αθροιστικά δεδομένα. Ο συγκεκριμένος πληθυσμός ασθενών στις διαφορετικές κλινικές μελέτες αποτελείτο από ασθενείς με (χρόνια) σχιζοφρένεια ή ασθενείς με άλλες ψυχώσεις.

**Οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Φαρμάκου που αναφέρθηκαν από  $\geq 2\%$  των ατόμων που έλαβαν Piriium στις δοκιμές αυτές και δεν περιλαμβάνονται στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.**

**Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Φαρμάκου που Αναφέρθηκαν από  $\geq 2\%$  των Ατόμων που έλαβαν Piriium σε 11 Κλινικές Δοκιμές (Διπλά- Τυφλές, Συγκριτικές Μελέτες) με Piriium**

Σύστημα/ Κατηγορία Οργάνου Προτιμώμενος Όρος	Piriium (n=303) %
<b>Ψυχιατρικές Διαταραχές</b>	
Κατάθλιψη	2
Διέγερση	2
Ανησυχία	2
<b>Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος</b>	
Εξωπυραμιδική διαταραχή	9
Ακαθυσία	3
<b>Διαταραχές του Γαστρεντερικού Συστήματος</b>	
Υπερέκκριση σιέλου	7
<b>Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού</b>	
Μυϊκή ακαμψία	9

**Δεδομένα Ελεγχόμενα με Εικονικό και Δραστικό Φάρμακο – Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Φαρμάκου που Αναφέρθηκαν με Συχνότητα Εμφάνισης  $< 2\%$ .**

Οι επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε  $< 2\%$  των ασθενών που έλαβαν Piriium σε μια από τις δύο πιο πάνω αναφερόμενες κλινικές μελέτες, καταγράφονται παρακάτω στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Φαρμάκου που Αναφέρθηκαν από  $< 2\%$  των Ατόμων που έλαβαν Piriium σε Κλινικές Δοκιμές (Διπλά- Τυφλές, Συγκριτικές με Εικονικό και Δραστικό Φάρμακο) με Piriium**

---

**Σύστημα/ Κατηγορία Οργάνου**

Προτιμώμενος Όρος

---

**Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος**

Βραδυκινησία

Σημείο οδοντωτού τροχού

Δυσκινησία

Δυστονία

Δυσαρθρία

**Οφθαλμικές Διαταραχές**

Περιστροφή οφθαλμικών βολβών

**Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού**

Μυϊκοί σπασμοί

**Διαταραχές του Αναπαραγωγικού Συστήματος και του Μαστού**

Αμηνόρροια

**Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης**

Οίδημα προσώπου

***Λεδομένα μετά από την Κυκλοφορία***

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που χαρακτηρίστηκαν ως Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του Piritium καταγράφονται στους Πίνακες 4 και 5. Σε κάθε πίνακα, οι συχνότητες εμφάνισης αναφέρονται σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη:

Πολύ συχνές	$\geq 1/10$
Συχνές	$\geq 1/100, < 1/10$
Όχι συχνές	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Σπάνιες	$\geq 1/10.000$ και $< 1/1.000$
Πολύ σπάνιες	$< 1/10.000$ συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών

Στον Πίνακα 4, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν κατηγοριοποιηθεί ανά συχνότητα εμφάνισης με βάση τα ποσοστά αυθόρμητης αναφοράς, ενώ στον Πίνακα 5, οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται ανά συχνότητα με βάση τη συχνότητα εμφάνισης στις κλινικές δοκιμές, όταν αυτό είναι γνωστό.



**Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Φαρμάκου που Προσδιορίστηκαν κατά τη Διάρκεια της Εμπειρίας μετά την Κυκλοφορία Του Piritium Κατηγοριοποιημένα ανά Συχνότητα και Υπολογισμένα με Βάση τα Ποσοστά Αυθόρμητης Αναφοράς**

---

**Διαταραχές του Ενδοκρινικού Συστήματος**

*Πολύ σπάνιες* υπεργλυκαιμία (σε ασθενείς με προ-υπάρχον διαβήτη), υπερπρολακτιναιμία, προλακτίνη αίματος αυξημένη

**Ψυχιατρικές Διαταραχές**

*Πολύ σπάνιες* γενετήσια ορμή μειωμένη

**Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος**

*Πολύ σπάνιες* νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο, σπασμός γενικευμένης επιληψίας, δυσκινησία

**Καρδιακές Διαταραχές**

*Πολύ σπάνιες* κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes), κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία

**Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού**

*Πολύ σπάνιες* κνίδωση, κνησμός, εξάνθημα

**Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού**

*Πολύ σπάνιες* αυχενική δυσκαμψία

**Διαταραχές των Νεφρών και των Ουροφόρων Οδών**

*Πολύ σπάνιες* γλυκοζουρία

**Διαταραχές του Αναπαραγωγικού Συστήματος και του Μαστού**

*Πολύ σπάνιες* γαλακτόρροια, γυναικομαστία

**Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης**

*Πολύ σπάνιες* υποθερμία

**Έρευνες**

*Πολύ σπάνιες* ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα μη φυσιολογικό

**Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Φαρμάκου που Προσδιορίστηκαν κατά τη διάρκεια της Εμπειρίας μετά την Κυκλοφορία Του Piriium Κατηγοριοποιημένα ανά Συχνότητα και Υπολογισμένα με Βάση τα Δεδομένα των Κλινικών Δοκιμών**

**Διαταραχές του Ενδοκρινικού Συστήματος**

*Άγνωστη (συχνότητα)* υπεργλυκαιμία (σε ασθενείς με προ-υπάρχον διαβήτη), υπερπρολακτιναιμία, προλακτίνη αίματος αυξημένη

**Ψυχιατρικές Διαταραχές**

*Άγνωστη (συχνότητα)* γενετήσια ορμή μειωμένη

**Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος**

*Άγνωστη (συχνότητα)* νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο, σπασμός γενικευμένης επιληψίας, βραδυκινησία

**Καρδιακές Διαταραχές**

*Άγνωστη (συχνότητα)* κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία

**Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού**

*Άγνωστη (συχνότητα)* κνίδωση, κνησμός, εξάνθημα

**Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού**

*Άγνωστη (συχνότητα)* αυχενική δυσκαμψία

**Διαταραχές των Νεφρών και των Ουροφόρων Οδών**

*Άγνωστη (συχνότητα)* γλυκοζουρία

**Διαταραχές του Αναπαραγωγικού Συστήματος και του Μαστού**

*Άγνωστη (συχνότητα)* γαλακτόρροια, γυναικομαστία

**Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης**

*Άγνωστη (συχνότητα)* υποθερμία

**Έρευνες**

*Άγνωστη (συχνότητα)* ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα μη φυσιολογικό

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### *Συμπτώματα*

Γενικά, τα σημεία και τα συμπτώματα από υπερδοσολογία με PIRIUM εμφανίζονται σαν επίταση των γνωστών φαρμακολογικών δράσεων του με προεξάρχοντα τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα. Θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη ο κίνδυνος καρδιακών αρρυθμιών, που πιθανά σχετίζονται με επιμήκυνση του διαστήματος QT και τις κοιλιακές αρρυθμίες συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes). Αν οι αρρυθμίες αυτές είναι σοβαρές, μπορεί να συνδέονται με υπόταση και κυκλοφορική ανεπάρκεια.

### *Θεραπεία*

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την πιμοζίδη. Συνιστώνται πλύση στομάχου, διατήρηση ανοικτών των αναπνευστικών οδών και, αν είναι απαραίτητο, μηχανική υποστήριξη της

αναπνοής. Συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση πρέπει να ξεκινήσει λόγω του κινδύνου επιμήκυνσης του διαστήματος QT και των κοιλιακών αρρυθμιών συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes) και να συνεχίζεται μέχρι το ΗΚΓ να επανέλθει στο φυσιολογικό. Οι σοβαρές αρρυθμίες πρέπει να αντιμετωπίζονται με κατάλληλη αντιαρρυθμική αγωγή. Η συνοδός υπόταση και κυκλοφορική ανεπάρκεια μπορούν να αντιμετωπισθούν με υποστηρικτικά μέτρα όπως ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, πλάσματος ή συμπυκνωμένης λευκοματίνης και αγγειοσυσταλτικών παραγόντων όπως η δοπαμίνη ή δοβουταμίνη.

Σε περιπτώσεις εμφάνισης σοβαρών εξωπυραμидικών συμπτωμάτων θα πρέπει να χορηγηθεί αντιπαρκινσονική αγωγή.

Λόγω της μεγάλης ημιπεριόδου ζωής της πιμοζίδης, οι ασθενείς που έχουν λάβει υπερβολική δόση πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 4 ημέρες.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **Κωδικός ATC, Επίπεδο 4: N5A9**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Η πιμοζίδη είναι ένα διφαινυλοβουτυλπεριδινικό παράγωγο με νευροληπτικές ιδιότητες που διαπιστώθηκε ότι είναι χρήσιμες στην αντιμετώπιση των χρόνιων σχιζοφρενικών ασθενών. Έχει σχετικώς μη κατασταλτική δράση και μπορεί να λαμβάνεται με εφάπαξ ημερήσια δοσολογία.

Η πιμοζίδη βελτιώνει εκλεκτικώς τις διαταραχές της αντίληψης και του ιδεασμού. Προάγει την κοινωνική συναναστροφή, το ενδιαφέρον, την πρωτοβουλία και την εναισθησία.

Πειραματικές μελέτες σε συναισθηματικά ασταθή άτομα έδειξαν ότι η πιμοζίδη προκαλεί συναισθηματική σταθερότητα και βελτιώνει τα κίνητρα, τα κατορθώματα και το αίσθημα ευεξίας.

Θεωρείται ότι ο κύριος μηχανισμός δράσης της πιμοζίδης σχετίζεται με τη δράση της στους κεντρικούς αμινεργικούς υποδοχείς. Φαίνεται ότι κατέχει ικανότητα εκλεκτικού αποκλεισμού των κεντρικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων, επηρεάζοντας την αναδιοργάνωση των υποδοχέων της νοραδρεναλίνης σε υψηλές δόσεις μόνο. Τα εξωπυραμидικά φαινόμενα, τυπικά και των άλλων νευροληπτικών φαρμάκων, εμφανίζονται και με την πιμοζίδη, αλλά φαίνεται ότι αυτή έχει μικρότερη δράση στο αυτόνομο νευρικό σύστημα. Όπως και με τα άλλα νευροληπτικά, έχουν αναφερθεί επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα καθώς και μεταβολή του ΗΚΓ κατά την διάρκεια της αγωγής με πιμοζίδη.

#### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Περισσότερο από το 50% της δόσης της πιμοζίδης απορροφάται μετά από του στόματος χορήγηση. Τα μέγιστα επίπεδα στον ορό επιτυγχάνονται γενικά 6-8 ώρες (διακύμανση: 4-12 ώρες) μετά την χορήγηση της δόσης. Η πιμοζίδη φαίνεται να υπόκειται σε σημαντικό μεταβολισμό πρώτης διόδου. Η πιμοζίδη μεταβολίζεται εκτενώς, κυρίως με N-απαλκυλίωση, στο ήπαρ. Δύο κύριοι μεταβολίτες έχουν ανιχνευθεί: η 1-(4-πιπεριδυλ)-2-βενζιμιδαζολινόνη και το 4,4-δις(4-φλουοροφαινυλ) βουτυρικό οξύ. Αυτοί οι μεταβολίτες δεν έχουν καμιά αντιψυχωσική δράση. Μόνο ένα πολύ μικρό κλάσμα πιμοζίδης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Η κύρια οδός απομάκρυνσης των μεταβολιτών είναι μέσω των νεφρών.

Η μέση ημιπερίοδος ζωής στον ορό σε σχιζοφρενείς ασθενείς ήταν περίπου 55 ώρες. Μεταξύ

των ασθενών που μελετήθηκαν διαπιστώθηκε πάνω από δεκαπλάσια διατομική διαφορά στην περιοχή κάτω της καμπύλης των συγκεντρώσεων της πιμοζίδης στο πλάσμα ως προς το χρόνο και αντίστοιχος βαθμός διακύμανσης των μεγίστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η σημασία των παραπάνω είναι ασαφής λόγω του ότι υπάρχει μικρή συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του πλάσματος και τα κλινικά ευρήματα.

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

Τα αποτελέσματα μεταλλαξιγόνων μελετών δεν κατέδειξαν γονοτοξικότητα. Μελέτες καρκινογόνου δράσης δεν κατέδειξαν όγκους που να σχετίζονται με τη θεραπεία σε αρουραίους ή αρσενικά ποντίκια, αλλά αυξημένα περιστατικά αδενωμάτων της υπόφυσης και αδenoκαρκινωμάτων του μαζικού αδένου σε θηλυκά ποντίκια. Αυτές οι ιστοπαθολογικές αλλαγές στο μαζικό αδένου και στην υπόφυση πιστεύεται ότι πραγματοποιούνται μέσω της προλακτίνης και έχει δείχθει στα τρωκτικά, μετά από υπερπρολακτιναιμία με μία ποικιλία νευροληπτικών φαρμάκων, με αμφισβητήσιμη τη συσχέτιση στους ανθρώπους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Δισκία των 4 mg*

Ασβέστιο φωσφορικό όξινο, διϋδρικό, άμυλο αραβοσίτου, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, ποβιδόνη K30, τάλκης, φυτικό υδρογονωμένο έλαιο, σιδήρου οξειδίο κίτρινο, ινδικοκαρμίνιο.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

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

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

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

Κυψέλες: Φύλλο πολυβινυλοχλωριδίου (PVC) και φύλλο αλουμινίου.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Δεν εφαρμόζεται.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική ΑΕΒΕ,  
Λ. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, Αθήνα, Τηλ: 210 8090000, Fax: 210 61 40 072.

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

16-10-2000

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

16-10-2000

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

11 Φεβρουαρίου 2010