ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

EGLONYL®/ ЕГЛОНИЛ 50 mg капсули, тврди

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една капсула содржи 50 mg сулпирид.
Помошни супстанции со потврдено дејство: 67,00 mg лактоза монохидрат.

За комплетна листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсула, тврда.
Тврди, желатински капсули со мат бела боја, исполнети со бел до бледожолтеникав гранулат.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Невротски, психофункционални и психоафективни растројства поврзани со соматски состојби.
Акутни и хронични психози.

4.2 Дозирање и начин на примена

Возрасни
Невротски, психофункционални и психоафективни растројства поврзани со соматски состојби: од 100 mg до 200 mg дневно.
Улкусна болест: перорална терапија на одржување е 3 капсули од 50 mg дневно, во период од 4 до 6 недели.
Деца (над 6 години)
За терапија на нарушено однесување (вознемиреност, самоповредувачко однесување, стереотипно однесување), особено за терапија на аутизам: 5 mg/kg/ден (оваа доза може да се зголеми до 10 mg/kg/ден).
Дозирање кај пациенти со бубрежни нарушувања
Бидејќи сулпиридот главно се излачува преку бубрезите, во случај на нарушена бубрежна функција потребно е следното приспособување на дозата:
- креатинин клиренс од 30 до 60 ml/min – 70 % од нормалната доза;
- креатинин клиренс од 10 до 30 ml/min – 50 % од нормалната доза;
- креатинин клиренс под 10 ml/min – 34 % од нормалната доза;

Алтернативно, интервалот на дозирање може да биде продолжен од факторот 1,5; 2 и 3, респективно.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на помошните состојки на лекот.
- Истовремено постоење на тумори зависни од пролактин, како на пр. пролактином на хипофизата и карцином на дојка.
- Феохромоцитом.
- Акутна порфирија.
- Доење (видете го делот 4.6).
- Примена со леводопа или со други антипаркинсоници (вклучувајќи и ропинирол) (видете го делот 4.5).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Предупредувања
Кај мал број пациенти при примена на големи дози пријавена е зголемена моторна агитација; кај агресивни, агитирани или ексцитирани фази на болеста, мали дози Еглонил можат да ги влошат симптомите. Потребна е претпазливост при состојба на хипоманија.

Екстрапирамидални реакции, особено акатизија, се пријавени кај мал број случаи. Доколку е оправдано, може да биде неопходно намалување на дозата или примена на лек за паркинсонизам.

Како и при примена на други невролептици, можна е појава на невролептичен малиген синдром (НМС), потенцијално фатална компликација која се карактеризира со хипертермија, мускулна ригидност, автономна нестабилност. Забележани се случаи со атипични карактеристики, како појава на хипертермија без мускулна ригидност или појава на хипертонија. Во случај на хипертермија од непознато потекло, што може да се смета или како ран знак/симптом на НМС или како атипичен НМС, треба веднаш да се прекине примената на сулпирид, под медицински надзор.

Постарите пациенти се поосетливи на постурална хипотензија, седација и на екстрапирамидалните ефекти.

Кај пациенти со агресивно однесување или со агитација со импулсивност, сулпирид може да се даде заедно со седатив.

Акутни апстиненцијални симптоми, вклучувајќи гадење, повраќање, потење и несоница, се пријавени при нагло прекинување на употребата на антипсихотичните лекови. Исто така, може да дојде до враќање на психотичните симптоми, како и до појава на растројства на неволните движења (акатизија, дистонија и дискинезија). Затоа, се препорачува постепено прекинување на терапијата.

Постари пациенти со деменција
Постарите пациенти со деменција или со слични психози, кои примаат антипсихотици, се изложени на поголем ризик од смрт. Анализите на 17 плацебо-контролирани испитувања (во времетраење од околу 10 недели) покажале дека ризикот од смртен исход е поголем за 1,6 до 1,7 пати кај пациентите кои примале антипсихотици, во однос на пациентите кои биле третирани со плацебо.

По завршување на 10-неделното испитување, стапката на смртност кај пациентите кои примале антипсихотици била околу 4,5%, во споредба со стапката на смртност од 2,6% кај групата која примала плацебо.
Иако причините за смрт во текот на клиничкото испитување со атипични антипсихотици биле од различно потекло, повеќето биле од КВС (срцева слабост, ненадејна смрт) или од инфективна природа (пневмонија). Епидемиолошките студии сугерираат дека, слично на атипичните, и конвенционалните антипсихотици може да го зголемат морталитетот. Не е доволно јасно во која мера зголемениот морталитет може да биде резултат на терапијата со антипсихотици за разлика од индивидуалните карактеристики на пациентите.

Венски тромбоемболизам
Пријавени се случаи на појава на венски тромбоемболизам, понекогаш и со фатален исход, при примена на антипсихотици. Затоа, сулпирид треба да се употребува со претпазливост кај пациентите со ризик-фактори за тромбоемболизам (видете го делот 4.8).

Карцином на дојка
Сулпиридот може да го покачи нивото на пролактин. Затоа пациентите кои имаат позитивна анамнеза или фамилијарна анамнеза треба постојано да бидат следени од доктор додека примаат сулпирид.

Мерки на претпазливост
Кај постари пациенти, како и при примена на други невролептици, сулпиридот треба да се употребува со особена претпазливост.

Поради зголемениот ризик од развој/влошување на екстрапирамидалните симптоми кај пациентите со Паркинсонова болест или деменција со Левиеви тела, сулпирид треба да се применува само кога е неопходно.

Невролептиците можат да го намалат прагот на појава на епилептичен напад. Пријавени се случаи на појава на конвулзии при примена на сулпирид (видете го делот „Несакани дејства“). Затоа пациентите со историја на епилепсија треба внимателно да се следат за време на терапијата со сулпирид.

На пациентите на кои им е потребен Еглонил, а веќе примаат антиконвулзивна терапија, дозата на антиконвулзивниот лек не треба да им се менува.

Пријавени се случаи на појава на конвулзии кај пациенти кои немаат претходна историја на напади.

Како и кај сите лекови кои главно се елиминираат преку бубрезите, дозата треба да се намали и да се титрира во мали интервали во случај на бубрежна инсуфициенција.

Пролонгирање на QT-интервалот
Сулпиридот може да предизвика пролонгирање на QT-интервалот (видете го делот 4.8). Овој ефект којшто може да го потенцира ризикот од сериозна вентрикуларна аритмија, како *torsade de pointes*, се засилува при постојна брадикардија, хипокалиемија или при конгенитален или стекнат долг QT-интервал.

Пред каква било примена и доколку е можно, во зависност од клиничката слика на пациентот, се препорачува следење на факторите кои можат да ја фаворизираат појавата на нарушување на ритамот:
- брадикардија помала од 55 отчукувања во минута;
- електролитен дисбаланс, особено хипокалиемија (која треба да се корегира);
- конгенитално пролонгирање на QT-интервалот;
- моментална терапија со лекови коишто можат да предизвикаат брадикардија (< 55 отчукувања во минута);
- хипокалиемија;
- намалена срцева спроводливост;
- или пролонгирање на QTc-интервалот (видете го делот 4.5).

Сулпирид треба претпазливо да се препишува кај пациентите кои ги имаат горенаведените фактори и кај пациентите со кардиоваскуларни растројства кои можат да доведат до пролонгирање на QT-интервалот.
Да се избегнува истовремената примена со други невролептици (видете го делот 4.5).

Мозочен удар
Во рандомизирани клинички испитувања, изведени кај постари пациенти со деменција и третирани со одредени атипични антипсихотици, во однос на плацебо, забележан е 3 пати поголем ризик од појава на цереброваскуларни нарушувања. Механизамот на овој ризик не е познат. Зголемување на ризикот не може да се исклучи при примена на други антипсихотици или при примена кај друга популација пациенти. Сулпирид треба да се дава со претпазливост кај пациентите со ризик од мозочен удар.

Бидејќи е пријавена хипергликемија кај пациентите кои примале атипични антипсихотици, пациентите со потврдена дијагноза на дијабетес или со ризик-фактори за дијабетес, кои почнале терапија со сулпирид, треба претпазливо да ја следат гликемијата.

Леукопенија, неутропенија и агранулоцитоза
Пријавени се случаи на леукопенија, неутропенија и на агранулоцитоза при примена на антипсихотици, вклучувајќи го и лекот Еглонил. Инфекции и треска која се појавува без некоја посебна причина (видете го делот 4.8) се апсолутна индикација за хематолошко испитување бидејќи причина за нивната појава може да е крвна дискразија.

Еглонил треба да се дава со претпазливост кај пациентите со глауком, илеус, конгенитална дигестивна стеноза, ретенција на урина или со хиперплазија на простатата.

Еглонил треба да се дава со претпазливост кај хипертензивни пациенти, особено кај постарите пациенти, бидејќи постои ризик од хипертензивна криза. Овие пациенти треба да бидат под редовен надзор на доктор.

Педијатриска популација
Кај деца ефикасноста и безбедноста на сулпиридот не е темелно испитана. Затоа, потребна е претпазливост при препишување на лекот на деца.

Лактоза

Лекот содржи лактоза. Пациентите со ретки хередитарни проблеми на интолеранција на галактоза, дефициенција на вкупна лактаза или со малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Контраиндицирани
Леводопа и други антипаркинсоници (вклучувајќи и ропинирол): реципрочен антагонизам на ефектите помеѓу леводопа и други антипаркинсоници (вклучувајќи и ропинирол) и невролептиците.

Не се препорачува
Алкохол: алкохолот го засилува седативниот ефект на невролептиците.
Да се избегнуваат алкохолни пијалаци и лекови коишто содржат алкохол.

Комбинација со следните лекови може да предизвика *torsades de pointes* или пролонгирање на QT-интервалот (видете го делот 4.4):
- Лекови коишто предизвикуваат брадикардија, како што се бета-блокатори; блокатори на калциумовите канали (дилтиазем и верапамил); клонидин, гуанфацин, дигиталис;
Лекови коишто предизвикуваат електролитен дисбаланс, особено хипокалиемија: хипокалиемиски диуретици, стимулативни лаксативи, и.в. амфотерицин Б, гликокортикоиди, тетракосактиди. Хипокалиемијата треба да се коригира.
- класа Ia антиаритмици, како кинидин, дизопирамид;
- класа III антиаритмици, како амиодарон, соталол;
- други лекови, како пимозид, султоприд, халоперидол, тиоридазин, метадон, имипрамински антидепресиви, литиум, бепридил, цисаприд, и.в. еритромицин, и.в. винкамин, халофантрин, пентамидин, спарфлоксацин.

Да се има предвид
Антихипертензиви: антихипертензивен ефект и засилена постурална хипотензија (адитивен ефект).
Депресори на ЦНС, вклучувајќи наркотици, аналгетици, седативни H1-антихистаминици, барбитурати, бензодијазепини или други анксиолитици, клонидин и деривати.
Антациди и сукралфат: апсорпцијата на сулпирид е намалена при истовремена примена. Затоа, сулпирид треба да се зема 2 часа пред овие лекови.
Литиумот го зголемува ризикот од појава на екстрапирамидални несакани дејства. При појавување на првите знаци на невротоксичност треба да се прекине лекувањето и со двата лека.

4.6 Плодност, бременост и доење

<u>Бременост</u>
Експерименталните испитувања кај животни не индицираат директен или индиректен штетен ефект во однос на тератогеност и ембриофетотоксичност. Студиите за животни се недоволни во однос на невроразвојните нарушувања кај младенчињата.
Сулпирид ја минува плацентата.

За примена на лекот во текот на бременоста кај луѓе достапни се многу малку клинички податоци. Употребата на сулпирид не се препорачува за време на бременоста, ниту кај жените коишто се во репродуктивен период и коишто не користат ефикасна контрацепција, освен ако придобивките за жената ги оправдуваат потенцијалните ризици за плодот.

Кај новороденчињата чии мајки примале антипсихотици (вклучувајќи го и лекот Еглонил) во третиот триместар од бременоста може да се појават екстрапирамидални и/или апстиненцијални симптоми по раѓањето (видете го делот 4.8). Пријавени се случаи на агитација, хипертонија, хипотонија, тремор, сомноленција, респираторен дистрес и проблеми во исхраната. Тие новороденчиња треба да бидат под постојан лекарски надзор.

<u>Доење</u>
Сулпирид е пронајден во мајчиното млеко кај жени кои го примале лекот. Затоа, доењето е контраиндицирано при примање на овој лек.

<u>Плодност</u>
Намалување на плодноста, поврзано со фармаколошките ефекти на лекот (дејство посредувано со пролактин), било забележано кај третираните животни.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Сулпирид може да предизвика седација и кога се употребува како што е препорачано. Поради тоа, способноста за возење и за ракување со машини може да биде намалена.

4.8 Несакани дејства

Несаканите реакции се наброени по органски системи и по фреквенција.
Фреквенциите се дефинирани како: многу чести (1/10), чести (1/100; <1/10), не многу чести (1/1 000; <1/100), ретки (1/10 000; <1/1 000), непозната фреквенција (не може да биде пресметана од достапните податоци).

Нарушувања на крвниот и на лимфниот систем (видете го делот 4.4)
Не многу чести: леукопенија.
Непозната фреквенција: неутропенија и агранулоцитоза.

Нарушувања на имунолошкиот систем
Непозната фреквенција: анафилактични реакции: уртикарија, диспнеја, хипотензија и анафилактичен шок.

Нарушувања на ендокриниот систем
Чести: хиперпролактинемија.

Психијатриски нарушувања
Чести: инсомнија.
Непозната фреквенција: конфузија.

Нарушувања на нервниот систем
Чести: седација или зашеметеност, екстрапирамидално нарушување (овие симптоми се генерално реверзибилни по прекинот на антипаркинсонската терапија), паркинсонизам, тремор, акатизија,
Не многу чести: хипертонија, дискинезија, дистонија.
Ретки: окулогирна криза.
Непозната фреквенција: невролептичен малиген синдром, хипокинезија, тардивна дискинезија (пријавени се како и кај сите невролептици по 3-месечна невролептична терапија. Антипаркинсониците не се ефикасни, дури може да ја влошат состојбата), конвулзии.

Нарушувања на метаболизмот и на исхраната
Непозната фреквенција: хипонатремија, синдром на неадекватно лачење на антидиуретичниот хормон (анг. SIADH).

Нарушувања на срцето
Ретки: вентрикуларна аритмија, вентрикуларна фибрилација и вентрикуларна тахикардија.
Непозната фреквенција: пролонгирање на QT-интервалот, прекин на работата на срцето, *torsade de pointes*, ненадејна смрт (видете го делот 4.4).

Васкуларни нарушувања
Не многу чести: постурална хипотензија.
Непозната фреквенција: венски тромбоемболизам, пулмонален емболизам, длабока венска тромбоза (видете го делот 4.4), покачување на крвниот притисок (видете го делот 4.4).

Нарушувања на респираторниот систем
Непозната фреквенција: аспирациона пневмонија (посебно со други CNS-депресори)

Нарушувања на гастроинтестиналниот систем
Чести: опстипација.
Не многу чести: саливарна хиперсекреција.

Нарушувања на хепатобилијарниот систем
Чести: зголемување на нивото на хепаталните ензими.
Непозната фреквенција: хепатоцелуларно, холестатско или мешано оштетување на црниот дроб.

Нарушувања на кожата и на поткожните ткива
Чести: макулопапуларен исип.

Мускулни нарушувања и нарушувања на сврзните ткива
Непозната фреквенција: тортиколис, тризмус, рабдомиолиза.

Бременост, пуерпериум и перинатални состојби
Непозната фреквенција: екстрапирамидални симптоми, апстиненцијален синдром кај новороденчиња (видете го делот 4.6).

Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите
Чести: болка во градите, галакторeја.
Не многу чести: зголемување на градите, аменореја, оргазмична дисфункција, еректилна дисфункција.
Непозната фреквенција: гинекомастија.

Општи нарушувања и ефекти на местото на апликација
Чести: зголемување на телесната тежина.
Непозната фреквенција: хипертермија (видете го делот 4.4).

Испитувања
Непозната фреквенција: зголемување на креатинин-фосфокиназата во крвта.

Пријавување несакани дејства
Пријавувањето на сомнителните несакани реакции по пуштањето на лекот во промет е многу важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист – ризик од медицинскиот производ. Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј", бр. 54, кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата – http://malmed.gov.mk/.

4.9 Предозирање

Знаци и симптоми
Ограничени се искуствата за предозирање со сулпирид. Во случај на предозирање можат да се појават дискинетични симптоми како што се спазмодичен тортиколис, протрузија на јазикот или тризмус. Некои пациенти може да развијат животозагрозувачки паркинсонизам или кома. Летални исходи се пријавувани при истовремена употреба со други психотерапевтици.
Сулпирид делумно се отстранува со хемодијализа.

Лекување
Нема специфичен антидот за сулпирид. Терапијата е само симптоматска. Треба да се даде соодветна супортивна терапија; се препорачува детално следење на виталните функции и кардиолошка контрола (поради ризик од пролонгирање на QT-интервалот и од последователна вентрикуларна аритмија) додека пациентот не оздрави.
Во случај на појава на сериозна екстрапирамидална симптоматологија, треба да се дадат антихолинергици.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антипсихотик.
АТС код: N05AL01
Сулпиридот е супституиран бензамидски дериват со антипсихотично и антидепресивно дејство. Сулпиридот се одликува со селективно дејствување, првенствено на допаминските Д2-рецептори, за разлика од повеќето невролептици кои вршат блокада

на допаминските Д1 и Д2-рецептори. Овој лек манифестира незначително дејство на норадреналинските, ацетилхолинските, серотонинските, хистаминските, адренергичните и на ГАБА-рецепторите. Оваа селективност на неговото дејство отвора можност за истражувања за примена на сулпиридот за лекување пациенти со тардитивна дискинезија, и покрај тоа што со големи дози сулпирид може да се постигне блокада и на допаминските Д1-рецептори.
Според некои истражувања, малите дози сулпирид (50 – 100 mg/ден) имаат антидепресивно дејство, додека употребата на големи дози (800 – 1000 mg/ден) е ефикасна за терапија на позитивните симптоми на шизофренија. Се претпоставува дека антидепресивниот ефект на сулпиридот, во мали дози, е поврзан со блокадата на пресинаптичките допамински рецептори кои учествуваат во допаминската трансмисија.
Исто така, сулпиридот ја стимулира секрецијата на пролактин, поради што се испитува неговата ефикасност при нарушувања на лактацијата, како и за подобрување на контрацепцијата со прогестин.
Покажано е дека сулпиридот ја подобрува циркулацијата и мукозната секреција во гастроинтестиналната мукоза, од што произлегува потенцијалниот ефект на овој лек за терапија на улкуси.
Постојат сознанија дека антиеметичното дејство на сулпиридот дава можност за негова примена во терапија на вертиго и на мигренска главоболка.

5.2 Фармакокинетски својства

Сулпиридот се апсорбира од гастроинтестиналниот систем за 4,5 часа. Неговата биорасположливост е ниска (25 – 35 %), во зависност од индивидуалните варијации. Концентрацијата на лекот во плазмата е пропорционална со употребената доза. Највисокото плазматско ниво по примена на капсула од 50 mg изнесува 0,25 mg/l.
При истовремена примена на пероралните облици на сулпирид со храна се намалува апсорпцијата на лекот за околу 30 %.
Сулпиридот се дистрибуира во многу ткива (помалку од 40 % се врзува за протеините на плазмата), а највисоки концентрации на лекот се постигнуваат во хепарот и во бубрезите.
Слабо поминува низ крвномозочната бариера, при што неговата концентрација е најголема во хипофизата.
Сулпирид се излачува во мајчиното млеко кај жени во многу ниски концентрации, 1/1 000 од дневната доза, а минувањето низ плацентарната бариера е многу слабо.
Спротивно на испитувањата кај животни, сулпиридот се метаболизира исклучително малку во човечкиот организам: 92 % од мускулно-аплицираната доза е присутна како непроменета форма во урината.
Сулпиридот главно се елиминира преку бубрезите (70 % – 90 %). Елиминацијата се одвива преку гломеруларна филтрација. Бубрежниот клиренс е еквивалентен на тоталниот клиренс.
Полувремето на елиминација на сулпиридот приближно изнесува 7 до 9 часа. Волуменот на дистрибуција во состојба на рамнотежа е 0,94 l/kg. Тоталниот клиренс достигнува до 126 ml/min.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Токсиколошките испитувања на сулпирид вклучуваат акутна, субакутна и хронична токсичност, како и испитувања за тератогеност, мутагеност и канцерогеност.

Изведувани се врз различни видови животни (стаорци, глувци, кучиња, зајаци). Зголемена е инциденцата на тумор на дојка, аденом на хипофизата, тумор на панкреасот и во некои случаи тумор на надбубрежната жлезда и на тироидејата (кај глувци и кај кучиња). Овие тумори се главно бенигни и не се придружени со зголемен морталитет на третираните животни.
Сулпиридот не поседува тератогени и мутагени ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Лактоза, монохидрат
Метилцелулоза
Талк
Магнезиум стеарат
Натриум лаурил сулфат
Состав на тврдата желатинска капсула:
Титан диоксид (Е171)
Желатин

6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3 Рок на траење

Пет (5) години.

6.4 Специјални мерки за чување

Лекот треба да се чува на температура под 30 °C.
Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

6.5 Изглед и содржина на амбалажата

Капсулите се спакувани во Al/PVC блистер, секој содржи 10 капсули.
Кутијата содржи 30 капсули (3 блистери со по 10 капсули) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Посебни мерки при употреба не се потребни.
Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски 12,
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: + 389 2 31 04 000
факс: +389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk
Во соработка со Sanofi-Aventis, Франција.

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2020 г.