

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

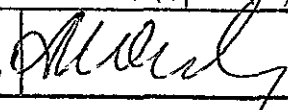
1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

Clorixol-Acuphase® 50 mg/ml solution for injection
Клопиксол-Акюфейз® 50 mg/ml инжекционен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Zucloperithiol acetate 50 mg/ml

За помощни вещества виж раздел 6.1.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-12891/28.04.08	
694/11.04.08	

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Прозрачно, жълтеникаво масло, практически чисто от частици

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични индикации

Начално лечение на остри психози, включително мания и обостряне на хронични психози.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Дозировката трябва да бъде индивидуално определена в зависимост от състоянието на пациента.

Обикновено дозата варира между 50-150 mg (1-3 ml) и.м. като при необходимост може да бъде повторена през интервал от 2 до 3 дни. При отделни пациенти може да се наложи допълнителна инжекция 24 до 48 часа след първата апликация.

Zucloperithiol acetate не е предназначен за продължителна употреба и лечебният курс не трябва да бъде по-дълъг от две седмици. Максималната кумулативна доза не трябва да надхвърля 400 mg, а броят на апликациите да не бъде повече от четири.

При поддържаща терапия, лечението трябва да продължи с перорален zucloperithiol или zucloperithiol decanoate и.м. съгласно следните препоръки :

1/ Преминаване към перорален zucloperithiol
2 до 3 дни след последната инжекция zucloperithiol acetate,
пациент, който е бил лекуван с 100 mg zucloperithiol acetate



трябва да започне с перорална доза от около 40 mg дневно, по възможност разделена в няколко приема. При необходимост дозата може да бъде увеличавана по-нататък с по 10-20 mg всеки 2 до 3 дни до достигане на 75 mg или повече.

- 2/ *Преминаване към zucloperithiol decanoate*
Едновременно с (последната) инжекция zucloperithiol acetate (100 mg), 200-400 mg (1-2 ml) zucloperithiol decanoate 200 mg/ml трябва да се приложи интрамускулно и да се повтаря на всеки две седмици. Може да се наложи използването на по-високи дози или по-къси интервали.

Zucloperithiol acetate и zucloperithiol decanoate могат да се смесят в една спринцовка и да се приложат като една инжекция (ко-инжекция). Последователните дози zucloperithiol decanoate, както и интервалите между отделните приложения трябва да бъдат индивидуално преценени при всеки пациент в зависимост от неговия отговор.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст може да се наложи дозата да бъде редуцирана. Максималната доза на апликация следва да бъде 100 mg.

Намалена бъбречна функция

Zucloperithiol acetate може да бъде прилаган в обичайни дози при пациенти с намалена бъбречна функция.

Намалена чернодробна функция

Пациенти с нарушена чернодробна функция следва да получават половината от препоръчаната доза и по възможност се препоръчва мониториране на серумните концентрации.

Деца

Не се препоръчва поради липса на клиничен опит.

Начин на приложение

Zucloperithiol acetate се прилага като интрамускулна инжекция в горния външен квадрант на глутеалния мускул. Обеми по-големи от 2 ml трябва да бъдат разпределени на две места. Локалната поносимост е добра.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към zucloperithiol или към кое да е от помощните вещества.

Съдов колапс, потискане на ЦНС поради различни причини (напр. интоксикация с алкохол, барбитурати или опиати), коматозни състояния, кръвни дискразии, феохромоцитом.



4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Възможността за развитие на малигнен невролептичен синдром (хипертермия, ригидност, флукутация на съзнанието, нестабилност на вегетативната нервна система) съществува при всички невролептици. Рискът е вероятно по-голям при по-мощните агенти. Пациенти с данни за съществуващ преди това органичен мозъчен синдром, умствено изоставане, опиятна и алкохолна зависимост са много по-често срещани сред съобщените фатални случаи.

Лечение: Прекратяване на невролептика. Симптоматично лечение и общи поддържащи мерки.

Дантролен и бромокриптин могат да бъдат от полза.

Симптомите могат да персистират повече от седмица след преустановяване приема на перорален невролептик и по-дълго, когато са използвани депо форми на препаратите.

Предпазни мерки

Както при другите невролептици, zucloperithixol acetate трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с органичен мозъчен синдром, конвулсии и чернодробно или сърдечно-съдово заболяване в напреднала фаза.

Както е описано и при други психотропни средства, zucloperithixol acetate може да промени реакцията спрямо инсулин и глюкоза, което налага корекция на антидиабетната терапия при пациенти страдащи от диабет.

4.5 Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействия

Комбинации изискващи предпазни мерки при употреба

Zucloperithixol acetate може да засили седативния ефект на алкохола и ефектите на барбитуратите и другите депресанти на ЦНС.

Невролептиците могат да увеличат или намалят ефекта на антихипертензивните средства; антихипертензивният ефект на гванетидина и други сродни съединения се намалява.

Едновременната употреба на невролептици и литий увеличава риска от невротоксичност.

Трицикличните антидепресанти и невролептиците взаимно подтискат метаболизма си.

Zucloperithixol acetate може да намали ефекта на леводопа и на адренергичните средства.

Едновременната употреба на метоклопрамид и пиперазин увеличава риска от екстарпирамидни симптоми.

Тъй като zucloperithixol се метаболизира частично от CYP2D6, едновременната употреба с медикаменти, за които е известно, че



инхибират този ензим, може да доведе до намален клирънс на zucloprenthixol.

4.6 **Употреба по време на бременност и кърмене**

Бременност

Zucloprenthixol acetate не трябва да се използва по време на бременност, освен ако очакваната полза за пациента не надхвърля теоретичния риск за плода.

Новородените от майки, получавали невролептици през късната бременност или по време на раждането, могат да покажат признаци на интоксикация като летаргия, тремор и свръхвъзбудимост, и ниска оценка по Апгар.

Репродуктивни проучвания при животни с zucloprenthixol не доказват повишена честота на увреждане на плода или други вредни ефекти върху репродуктивния процес.

Кърмене

Тъй като zucloprenthixol се открива в малки количества в майчиното мляко, не се очаква засягане на детето при използване на обичайните терапевтични дози. Дозата поета от бебето е по-малка от 1% от майчината доза на кг телесно тегло (mg/kg). Кърменето може да продължи по време на терапия с zucloprenthixol acetate, ако се прецени, че е от клинично значение, но се препоръчва наблюдение на кърмачето, особено през първите 4 седмици след раждането.

4.7 **Ефект върху възможността за шофиране и работа с машини**

Zucloprenthixol acetate е седращ медикамент.

При пациенти, на които са предписани психотропни медикаменти може да се очаква засягане на общото внимание и концентрация, и те трябва да бъдат предупредени относно способността им да шофират или работят с машини.

4.8 **Нежелани лекарствени реакции**

Повечето нежелани лекарствени реакции са доза-зависими.

Могат да се появят двигателни разстройства.

В повечето случаи тези странични ефекти могат да бъдат задоволително контролирани с помощта на антипаркинсонови средства. Рутинното профилактично използване на антипаркинсонови средства не се препоръчва.

Клинични проучвания

В описа по-долу е използвана следната система:

MedDRA система орган клас/ предпочитан термин

Много чести (> 1/10); чести (> 1/100, < 1/10);

нечести (> 1/1,000, < 1/100);



редки ($> 1/10,000$, $< 1/1,000$); много редки ($< 1/10,000$).

Следните честоти са съобщени в клинични проучвания (N=812).

MedDRA SOC Медицински речник за лекарствена регулация (Система, орган, клас)	Честота	Предпочитан термин
Нарушения на имунната система	Нечести ($>1/1,000$, $<1/100$)	Алергична реакция
Психични нарушения	Чести ($>1/100$, $<1/10$)	Нервност, депресия, инсомния, апатия, абнормно сънуване,
	Нечести ($>1/1,000$, $<1/100$)	Увеличено либидо, намалено либидо
Нарушения на нервната система	Много чести ($>1/10$)	Хипертония, тремор, хипокинезия, дистония, хиперкинезия. Замаяност
	Чести ($>1/100$, $<1/10$)	Нарушено внимание, парестезия, амнезия
	Нечести ($>1/1,000$, $<1/100$)	Главоболие, конвулсии, късна дискинезия
Зрителни нарушения	Много чести ($>1/10$)	Нарушена акомодация
Нарушения, засягащи слуховия и вестибуларния апарат	Нечести ($>1/1,000$, $<1/100$)	Вертиго.
Сърдечни нарушения	Чести ($>1/100$, $<1/10$)	Тахикардия
Съдови нарушения	Нечести ($>1/1,000$, $<1/100$)	Ортостатична хипотензия.
Дихателни, торакални и медиастинални нарушения	Нечести ($>1/1,000$, $<1/100$)	Назална конгестия, диспнея
Гастро- интестинални нарушения	Много чести ($>1/10$)	Сухота в устата.
	Чести ($>1/100$, $<1/10$)	Увеличена саливация
	Нечести ($>1/1,000$, $<1/100$)	Повръщане, диария, гаденеце
Кожни и	Нечести ($>1/1,000$,	Обрив, хиперхидроза



подкожни нарушения	<1/100)	
Бъбречни и уринарни нарушения.	Чести (>1/100, <1/10)	Микционни смущения
Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези	Нечести (>1/1,000, <1/100)	Галакторея.
Общи нарушения и такива свързани с мястото на приложение	Чести (>1/100, <1/10)	Астения

Пост-маркетингови съобщения

Съобщава се за малигнен невролептичен синдром.

4.8 Предозиране

Поради формата на приложение, симптоми на предозиране не са обичайни.

Симптоми

Сомнолентност, кома, двигателни разстройства , конвулсии, шок, хиперили хипотермия.

Лечение

Лечението е симптоматично и поддържащо. Трябва да се вземат мерки за поддържане на дихателната и сърдечно-съдовата системи. Епинефрин (адреналин) не трябва да се използва, тъй като може да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане. Конвулсиите могат да бъдат третирани с диазепам, а двигателните разстройства с билпериден.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

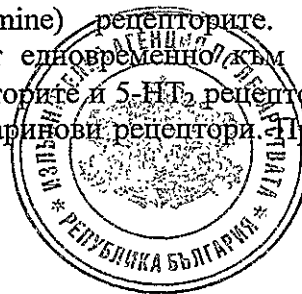
Невролептици (антипсихотици)

АТС-код: N 05 AF 05

Механизъм на действие

Zuclorentixol е невролептик от тиоксантоновата група.

Антипсихотичният ефект на невролептиците се свързва с блокирането на допаминовите рецептори, но също така се счита, че за това допринася и блокирането на 5-НТ (5-hydroxytryptamine) рецепторите. *In vitro* zuclorentixol е показал висок афинитет едновременно към D₁ и D₂ допаминовите рецептори, α₁-адренорецепторите и 5-НТ₂ рецепторите, но няма афинитет към холинергичните мускаринови рецептори. Притежава



слаб афинитет към хистаминовите (H₁) рецептори и не проявява α₂-адренорецепторна блокираща активност.

In vivo афинитетът за свързване с D₂ рецепторите доминира над този към D₁ рецепторите. Zucloperithiol е доказал, че е мощен невролептик във всички проведени поведенчески проучвания за невролептична (блокиране на допаминовите рецептори) активност. Открита е корелация между *in vivo* тестовете, афинитета към допаминовите D₂ рецепторни места на свързване в *in vitro* условия и средните дневни перорални антипсихотични дози.

Както повечето невролептици, zucloperithiol увеличава серумните пролактинови нива.

Фармакологични проучвания са показали изразен ефект 4 часа след парентерално приложение на zucloperithiol acetate в маслен разтвор. По-силно изразен ефект се отчита един до три дни след апликацията. През следващите дни ефектът бързо намалява.

Клинична ефикасност

В клиничната практика zucloperithiol acetate се използва за лечение на остри психози, мания и обостряне на хронични психози.

Еднократна инжекция zucloperithiol acetate осигурява изразена и бърза редукция на психотичните симптоми. Продължителността на действие е 2 до 3 дни и обикновено една до две инжекции са достатъчни преди да се премине към перорална или депо терапия.

Освен осигуряване на значима редукция или пълно овладяване на ядрените симптоми на шизофренията като халюцинации, налудности и мисловни разстройства, zucloperithiol има изразен ефект върху придружаващите симптоми като враждебност, подозрителност, ажитираност и агресивност.

Zucloperithiol предизвиква преходна доза-зависима седация. Такова начално седиране, обаче, е обикновено предимство в острата фаза на психозата, тъй като успокоява пациента преди да настъпи антипсихотичния ефект. Неспецифичната седация се появява бързо след апликацията, значима е 2 часа след това и достига максимум след около 8 часа, след което постепенно намалява и остава слаба независимо от последващи апликации.

Zucloperithiol acetate е особено подходящ при лечението на психотични пациенти, които са ажитирани, с двигателно неспокойствие, враждебни или агресивни.



5.2 Фармакокинетика

Абсорбция

Чрез естерификация на zucloperithiol с оцетна киселина, zucloperithiol е превърнат в по-липофилна субстанция – zucloperithiol acetate. Разтворен в масло и инжектиран интрамускулно, естерът навлиза бавно дифузно от маслото във водната фаза на организма, където бързо се хидролизира освобождавайки активния zucloperithiol.

След интрамускулна инжекция, максимални плазмени концентрации се достигат за период от 24-48 часа (средно 36 часа). Средният елиминационен полуживот (отразяващ освобождаването от депото) е около 32 часа.

Разпределение

Средният обем на разпределение (V_d)_β е около 20 л/кг. Свързването с плазмените протеини е около 98-99%.

Биотрансформация

Метаболизмът на zucloperithiol се осъществява по три основни пътя: сулфоксидиране, N-деалкилиране на страничната верига и конюгация с глюкоронова киселина. Метаболитите не са психофармакологично активни. Zucloperithiol доминира над метаболитите в мозъка и другите тъкани.

Елиминиране

Елиминационен полуживот ($T_{1/2}$ β) на zucloperithiol е около 20 часа, а средният системен клирънс (Cl_s) е около 0.86 l/min.

Zucloperithiol се екскретира основно с фекалиите, но до известна степен (около 10%) и с урината. Само около 0.1% от дозата се екскретира в непроменен вид с урината, което означава, че натоварването на бъбреците с медикамента е незначително.

При кърмещи жени, zucloperithiol се екскретира в малки количества с млякото. В стабилно състояние, преди поредно дозиране съотношението концентрация в млякото/серумна концентрация при жената третирана с орален или депо препарат е около 0.29.

Линеарност

Кинетиката е линеарна. Средната максимална серумна концентрация на zucloperithiol отговарящ на 100 mg zucloperithiol acetate е 102 nmol/L (41 ng/ml). Три дни след апликацията, серумните нива са около една трета от максималните, т.е. 35 nmol/L (14 ng/ml).

Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетичните параметри са в голяма степен независими от възрастта на пациента.



Намалена бъбречна функция

Основавайки се на горепосочените характеристики за елиминирането, е основателно да се предположи, че намалената бъбречна функция не би повлияла значимо серумните концентрации на основното съединение.

Намалена чернодробна функция

Няма данни.

Полиморфизъм

In vivo проучване е показало, че някои части от метаболитните пътища са обект на генетичен полиморфизъм на спартеин/дебризоквиновото оксидиране (CYP2D6).

5.3 **Преклинични данни за безопасност**

Остра токсичност

Zucloprenthixol има ниска остра токсичност.

Хронична токсичност

При проучвания за хронична токсичност не са доказани причини, които да налагат специални съображения при приложението на zucloprenthixol.

Репродуктивна токсичност

Основавайки се на данните от проучвания за репродуктивна токсичност, не се налагат специални съображения при употребата на zucloprenthixol при жени в репродуктивна възраст. Обаче, при пери/постнатални проучвания при плъхове, дози от 5 – 15 mg/kg/ден са довели до увеличаване на мъртворожданията, намалена преживяемост на новородените и забавяне на развитието им. Клиничното значение на тези открития е неясно и е възможно ефекта върху новородените да се дължи на небрежност от страна на майките, които са били изложени на дози zucloprenthixol предизвикващи токсичност у тях.

Мутагенност и канцерогенност

Zucloprenthixol не притежава мутагенен или канцерогенен потенциал.

При проучване у плъхове за онкогенен потенциал с 30mg/kg/ден в продължение на две години (максимална дозировка) се установява леко статистически незначително увеличение на аденокарциномите на млечната жлеза, аденомите и карциномите на островите на панкреаса при индивиди от женски пол и на тироидните парафоликуларни карциноми. Слабото покачване на честотата на тези тумори са честа находка при D₂ антагонистите, които увеличават пролактиновата секреция след приложение на плъхове. Физиологичните разлики между плъхове и хора по отношение на пролактина правят клиничното значение на тези находки неясно, но се приема, че те не предсказват на онкогенен риск при пациенти.

Локална токсичност

Локално мускулно увреждане се наблюдава след инжектиране на водни разтвори на невролептици, включително и zucloprenthixol. Мускулното увреждане е в много по-голяма степен изразено при водните разтвори на



невролептиците, отколкото след инжектиране на маслен разтвор на zucloperithiol acetate или zucloperithiol decanoate.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Triglycerides, medium-chain (Ph. Eur.) (Fractionated coconut oil).

6.2 Несъвместимости

Zucloperithiol acetate може да се смесва единствено с zucloperithiol decanoate, , който също е разтворен в кокосово масло.

Zucloperithiol acetate не трябва да се смесва с депо форми, разтворени в сусамово масло, тъй като това може да доведе до определени промени във фармакокинетичните свойства и на двата препарата.

6.3 Срок на годност

2 години при макс. 30° C защитен от светлина.

На всяка опаковка е отбелязан срокът на годност.

6.4 Специални предпазни мерки на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Ампулите да се съхраняват в картонената опаковка (защитени от светлина).

6.5 Естество и съдържание на опаковката

Безцветни, стъклени (тип I) ампули от 1 ml и 2 ml.

Кутии от 5 x 1 ml и 5 x 2 ml .

6.6 Инструкции за употреба

Няма

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Притежател на разрешението за употреба

Lundbeck Export A/S

Ottiliavej 9

DK-2500 Copenhagen

Denmark

Производител

H. Lundbeck A/S



Ottliavej 9
DK-2500 Copenhagen
Denmark

Търговско представителство
Лундбек Експорт
Търговско Представителство
ЕКСПО 2000
Бул. "Н. Вапцаров" №55, 1407 София
Шел. (02) 962 4696

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg № 20010043

9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА

Дата на първа регистрация: 18.07.1990

Дата на последно подновяване: 03.01.2001

10. ДАТА НА РЕВИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
(Дата на компетентната институция)

11. Начин на отпускане

Само по лекарско предписание

