


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

Clorixol® Depot 200 mg/ml solution for injection

Клопиксол® депо 200 mg/ml инжекционен разтвор

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към Разрешение за употреба №	11-12890/28.04.06
694/11.04.06	

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Zucloperithiol decanoate 200 mg/ml

За помощни вещества виж раздел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

200 mg/ml: Прозрачно, жълтеникаво масло, практически чисто от частици

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични индикации

Поддържащо лечение на шизофрения и други психози, особено със симптоми като халюцинации, налудности и мисловни разстройства, протичащи с ажитираност, двигателно неспокойствие, враждебност и агресивност.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### *Възрастни*

Дозировката и интервала между отделните приложения трябва да бъдат индивидуално определени за всеки пациент с цел да се постигне максимално потискане на психотичните симптоми при минимални странични ефекти.

##### *Zucloperithiol decanoate 200 mg/ml*

При поддържаща терапия дозата обикновено варира между 200-400 мг (1-2мл) всяка втора до четвърта седмица.

Отделни пациенти могат да се нуждаят от по-високи дози или по-кратки интервали между приложенията. Еднократен обем при инжектиране по-голям от 2 мл трябва да бъде приложен на две различни места.

Когато се преминава от перорален ~~Zucloperithiol~~ или ~~Zucloperithiol~~ асепат и.м. към поддържащо лечение с ~~Zucloperithiol decanoate~~ трябва да се спазват следните препоръки:



- 1/ *Преминаване от перорален Zucloprenthixol към Zucloprenthixol decanoate*
- Дневната доза пер ос, умножена по 8 отговаря на дозата деканоат, прилагана на всеки 2 седмици
  - Дневната доза пер ос, умножена по 16 отговаря на дозата деканоат, прилагана на всеки 4 седмици

Пероралният Zucloprenthixol трябва да продължи да се приема през първата седмица след първата депо инжекция, но в намаляващи дози.

- 2/ *Преминаване от Zucloprenthixol acetate към Zucloprenthixol decanoate* Едновременно с (последната) инжекция Zucloprenthixol acetate (100мг), 200-400 мг (1-2мл) Zucloprenthixol decanoate 200 mg/ml трябва да се приложат интрамускулно и да се повтаря всяка втора седмица. Може да се наложи да се използват по-високи дози или по-кратки интервали.

Zucloprenthixol acetate и Zucloprenthixol decanoate могат да се смесят в една спринцовка и да се приложат като една инжекция (ко-инжекция).

Пациентите, които преминават от друг депо препарат на Zucloprenthixol decanoate трябва да спазват следното съотношение между препаратите: Zucloprenthixol decanoate 200 мг отговаря на 25 мг флуфеназин деканоат, 40 мг цис(Z)-флупентиксол деканоат или 50 мг халоперидол деканоат.

Последователните дози Zucloprenthixol decanoate, както и интервалите между отделните приложения трябва да бъдат индивидуално преценени при всеки пациент в зависимост от неговия отговор.

#### Пациенти в старческа възраст

Пациентите в напреднала възраст следва да получават дози близки до долната препоръчвана граница на дозовия интервал.

#### Намалена бъбречна функция

Zucloprenthixol decanoate може да бъде прилаган в обичайни дози при пациенти с намалена бъбречна функция.

#### Намалена чернодробна функция

Препоръчва се внимателно дозиране и по възможност мониториране на серумните концентрации.

#### Деца

Не се препоръчва поради липса на клиничен опит.

#### Начин на приложение

Zucloprenthixol decanoate се прилага като интрамускулна инжекция в горния външен квадрант на глутеалния мускул. Обеми по-големи от 2 мл трябва да бъдат разпределени на две места. Локалната непоносимост е добра.



### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към Zuclopenthixol или 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 със 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 препаратата.

#### Предпазни мерки

Както при другите невролептици, Zuclopenthixol decanoate 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 невролептици, Zuclopenthixol decanoate може да промени реакцията спрямо инсулин и глюкоза, което налага корекция на антидиабетната терапия при пациенти страдащи от диабет.

Пациенти на дългосрочна терапия, особено с високи дози следва да бъдат внимателно мониторираны и периодически да бъде преценявано дали поддържаща доза може да бъде намалена.

### 4.5 Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействия

#### Комбинации изискващи предпазни мерки при употреба

Zuclopenthixol decanoate 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 сходни съединения се намалява.



Едновременната употреба на невролептици и литий увеличава риска от невротоксичност.

Трицикличните антидепресанти и невролептиците взаимно подтискат метаболизма си.

Zucloperithiol decanoate може да намали ефекта на леводопа и на адренергичните средства.

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

Тъй като Zucloperithiol се метаболизира частично от CYP2D6, едновременната употреба с медикаменти, за които е известно, че инхибират този ензим, може да доведе до намален клирънс на Zucloperithiol.

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

##### Бременност

Zucloperithiol decanoate 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 Zucloperithiol decanoate не доказват повишена честота на увреждане на плода или други вредни ефекти върху процеса на репродукция.

##### Кърмене

Тъй като Zucloperithiol 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 (мг/кг). Кърменето може да продължи по време на терапия с Zucloperithiol decanoate, ако се прецени, че е от клинично значение, но се препоръчва наблюдение на кърмачето, особено първите 4 седмици след раждането.

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

Zucloperithiol decanoate 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**



Нежеланите лекарствени реакции в повечето случаи са дозо-зависими. Честотата и тежестта са по-изразени в ранната фаза на лечението и намаляват при продължителна терапия.

Двигателни разстройства могат да се появят през първите няколко дни след апликацията и в ранната фаза на лечението.

В повечето случаи тези странични ефекти могат да бъдат задоволително контролирани чрез редуциране на дозата и/или антипаркинсонови средства. Рутинното профилактично използване на антипаркинсонови средства не се препоръчва.

Антипаркинсоновите средства не повлияват късните дискинезии, напротив могат да ги засилят. Препоръчва се редуциране на дозата или по възможност прекратяване на терапията.

При персистираща акатизия, бензодиазепин или пропранолол могат да бъдат от полза.

### 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=777).

MedDRA SOC	Frequency	Preferred Term
Метаболитни и хранителни нарушения	Чести (>1/100, <1/10)	Увеличен апетит, намален апетит.
Психични нарушения	Чести (>1/100, <1/10)	Инсомния, депресия, тревожност, нервност, абнормно сънуване, ажитираност, намалено либидо
	Нечести (>1/1,000, <1/100)	Апатия, кошмари, увеличено либидо, обърканост, смущения на оргазма при жени
Нарушения на нервната система	Много чести (>1/10)	Сомнолентност, акатизия, хиперкинезия хипокинезия
	Чести (>1/100, <1/10)	Тремор, дистония, хипертония, замаяност, главоболие, парестезия, нарушение на вниманието, амнезия, аномална походка.



	Нечести (>1/1,000, <1/100)	Късна дискинезия, хиперрефлексия, дискинезия, синкоп, атаксия, разстройство на речта, хипотония, конвулсии, мигрена
Зрителни нарушения	Чести (>1/100, <1/10)	Нарушена акомодация, зрителни смущения.
	Нечести (>1/1,000, <1/100)	Окулогирични кризи
Нарушения, засягащи слуховия и вестибуларния апарат	Чести (>1/100, <1/10)	Вертиго
	Нечести (>1/1,000, <1/100)	Хиперакузис, тинитус
Сърдечни нарушения	Чести (>1/100, <1/10)	Тахикардия, палпитации.
Съдови нарушения	Нечести (>1/1,000, <1/100)	Хипотензия, горещи вълни
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, запек, повръщане, диспепсия, диария
	Нечести (>1/1,000, <1/100)	Абдоминална болка, гадене, флатуленция, стомашна язва
Кожни и подкожни нарушения	Чести (>1/100, <1/10)	Хиперхидроза, пруритус
	Нечести (>1/1,000, <1/100)	Обрив, реакция на фоточувствителност, нарушения на пигментацията, себорея, дерматит, пурпура
Нарушения на мускулно-скелетна система и съединителна тъкан	Чести (>1/100, <1/10)	Миалгия
Бъбречни и уринарни нарушения.	Чести (>1/100, <1/10)	Микционни смущения
Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези	Чести (>1/100, <1/10)	Менструални нарушения



	Нечести (>1/1,000, <1/100)	Нарушена еякулация, еректилна дисфункция, сухота на влагалището
Общи нарушения и такива свързани с мястото на приложение	Чести (>1/100, <1/10)	Астения, болка
	Нечести (>1/1,000, <1/100)	Жажда, реакция на мястото на инжектиране
Проучвания	Чести (>1/100, <1/10)	Увеличаване на теглото.
	Нечести (>1/1,000, <1/100)	Намаляване на теглото.

#### **Пост-маркетингови съобщения**

Съобщава се за малигнен невролептичен синдром.

Преходни леки промени в чернодробните тестове се съобщават рядко.

Съобщава се за изолирани случаи на хепатит и/или жълтеница, при които Zucloprenthixol може да има отношение.

#### **4.9. Предозиране**

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

##### Симптоми

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

Има съобщения за ЕКГ изменения в случаи на предозиране при комбинирано приложение с лекарства, които повлияват сърцето.

##### Лечение

Лечението е симптоматично и поддържащо. Трябва да се вземат мерки за поддържане на дихателната и сърдечно-съдовата системи. Елинефрин (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 бипериден.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

#### Фармакотерапевтична група

Невролептици (антипсихотици)

АТС-код: N 05 AF 05

#### Механизъм на действие

Zucloprenthixol 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* Zuclophenxol е показал висок афинитет едновременно към D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> допаминовите рецептори, α<sub>1</sub>-адренорецепторите и 5-НТ<sub>2</sub> рецепторите, но няма афинитет към холинергичните мускаринови рецептори. Притежава слаб афинитет към хистаминовите (H<sub>1</sub>) рецептори и не проявява α<sub>2</sub>-адренорецепторна блокираща активност.

*In vivo* афинитетът за свързване с D<sub>2</sub> рецепторите доминира над този към D<sub>1</sub> рецепторите. Zuclophenxol 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 за свързване с допаминовите D<sub>2</sub> рецепторни местата на свързване в *in vitro* условия и средните дневни перорални антипсихотични дози.

Както повечето невролептици, Zuclophenxol увеличава серумните пролактинови нива.

Фармакологични проучвания ясно са показали, че Zuclophenxol decanoate в маслен разтвор притежава пролонгиран невролептичен ефект и че количеството медикамент, необходимо за поддържане на ефекта за продължителен период от време, е по-малко при депо препаратата в сравнение с приложението на перорален Zuclophenxol . По отношение на клиничната употреба, тези фармакологични проучвания показват, че удълженият невролептичен ефект без явно седирание може да бъде постигнат с депо препарат. Нещо повече, може да се очаква рискът от взаимодействие с анестетици да бъде нисък.

#### Клинична ефикасност

В клиничната практика Zuclophenxol decanoate се използва за провеждане на поддържаща терапия при хронични психотични пациенти. Положителни резултати са постигнати и при хиперактивни и агресивни пациенти с умствена изостаналост.

Zuclophenxol decanoate предизвиква доза-зависима седация. Ако пациентът, обаче, преминава на поддържаща терапия с Zuclophenxol decanoate от перорален Zuclophenxol или Zuclophenxol acetate и.м., седиранието няма да бъде проблем. Развива се бърз толеранс към неспецифичния седиращ ефект.

Zuclophenxol decanoate е особено подходящ при лечението на пациенти, които са ажитирани, с двигателно неспокойствие, враждебни и агресивни.

Zuclophenxol decanoate позволява продължително лечение, особено при тези пациенти, на които не може да се разчита да приемат предписаната перорална терапия. Zuclophenxol decanoate по този начин предотвратява





честите рецидиви дължащи се на несъдействие от страна на пациентите на перорална терапия.

## 5.2 Фармакокинетика

### Абсорбция

Чрез естерификация на Zucloperithiol със деканоева киселина, Zucloperithiol е превърнат във високо липофилна субстанция – Zucloperithiol деканоат. 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 3-7 дни. С очакван полу-живот от 3 седмици (отговарящ на освобождаването от депото), стационарни плазмени концентрации могат да се очакват след 3-месечно последователно прилагане.

### Разпределение

Средният обем на разпределение ( $V_d$ )<sub>B</sub> е около 20 л/кг. Свързването с плазмените протеини е около 98-99%.

### Биотрансформация

Метаболизмът на Zucloperithiol се осъществява по три основни пътя: сулфоксиране, N-деалкилиране на страничната верига и конюгация с глюкоронова киселина.

Метаболитите не притежават психофармакологична активност.

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 л/мин.

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 конц. в млякото/серумна конц. при жената третирана с орален или депо препарат е около 0.29.

### Линеарност

Кинетиката е линеарна. Средната стационарна серумна концентрация преди поредното инжектиране на Zucloperithiol отговарящ на 200 мг Zucloperithiol decanoate на всеки 2 седмици е около 10 ng/mL (25 nmol/L).



#### 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).

#### Фармакокинетична/фармакодинамична взаимовръзка

Препоръчва се серумна (плазмена) концентрация преди инжектиране от 2.8 - 12 ng/ml (7-30 pmol/l) и макс./мин. флукуация < 2.5 за поддържащо лечение на пациенти, страдащи от шизофрения в лека до умерено тежка форма на заболяването. Фармакокинетично доза от 200 мг/2 седмици или 400 мг/4 седмици Zuclopenthixol decanoate е еквивалентна на 25 мг дневна перорална доза Zuclopenthixol .

### **5.3 Преклинични данни за безопасност**

#### Остра токсичност

Zuclopenthixol има ниска остра токсичност.

#### Хронична токсичност

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

#### Репродуктивна токсичност

Основавайки се на данните от проучвания за репродуктивна токсичност, не се налагат специални съображения при употребата на Zuclopenthixol при жени в репродуктивна възраст. Обаче, при пери/постнатални проучвания с плъхове, дози от 5 – 15 мг/кг/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 Zuclopenthixol предизвикващи токсичност у тях.

#### Мутагенност и канцерогенност

Zuclopenthixol не притежава мутагенен или канцерогенен потенциал.

При проучване у плъхове за онкогенен потенциал с 30мг/кг/ден за две години (максимална дозировка) се установява леко и статистически незначително увеличение на аденокарциномите на млечната жлеза,



аденомите и карциномите на островите на панкреаса при индивидите от женски пол и на тироидните парафоликуларни карциноми. Слабото покачване на честотата на тези тумори е честа находка при D<sub>2</sub> антагонистите, които увеличават пролактиновата секреция след приложение на плъхове. Физиологичните разлики между плъхове и хора по отношение на пролактина прави 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 Zuclopenthixol . Мускулното увреждане е в много по-голяма степен изразено при водните разтвори на невролептиците, отколкото след инжектиране на маслен разтвор на Zuclopenthixol acetate или Zuclopenthixol decanoate.

### **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

#### **6.1 Списък на помощните вещества**

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

#### **6.2 Несъвместимости**

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

Zuclopenthixol decanoate 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**

200 mg/ml: 3 години при макс. 25° C, защитен от светлина.

На всяка опаковка е отбелязан срокът на годност.

#### **6.4 Специални предпазни мерки на съхранение**

Да се съхранява под 25°С.

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

#### **6.5 Естество и съдържание на опаковката**

200 mg/ml

Безцветни, стъклени (тип I) ампули от 1 мл.

Кутии от 10 x 1 мл.

#### **6.6 Инструкции за употреба**



Няма

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**Притежател на разрешението за употреба**

Lundbeck Export A/S  
Ottliavej 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  
Тел. (02) 962 4696

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg № 20010042

**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

