

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

Clopixol® 10 mg film-coated tablets  
Клопиксол® 10 mg таблетки филмирани

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № К-12819/28.04.08

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Клопиксол 10 mg: Всяка таблетка съдържа 10 mg zuclopenthixol (като 11.82 mg zuclopenthixol dihydrochloride)

694/11.04.08

За помощни вещества виж раздел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Таблетки филмирани.  
10 mg: Кръгли, двойно изпъкнали, светло червено-кафяви филмирани таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични индикации

Остра и хронична шизофрения и други психози, особено със симптоми като халюциниране, налудности и мисловни разстройства и протичащи с ажитираност, двигателно неспокойствие, враждебност и агресивност.

Манийна фаза на биполарно афективно разстройство.

Ажитираност или други поведенчески разстройства при умствено изостанали пациенти.

Симптоми на ажитираност и агресия при пациенти в напреднала възраст, страдащи от деменция.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Възрастни

Дозировката трябва да бъде индивидуално определена в зависимост от състоянието на пациента. Обикновено в началото трябва да се използват ниски дози, които да се увеличават до достигане на оптимално ефективно ниво, колкото е възможно по-бързо и съобразено с терапевтичния отговор. Поддържащата доза може да се прилага обикновено като еднократна дневна доза преди лягане.

*Остра шизофрения и други остри психози. Еднократни дози. Остри състояния на ажитираност. Мания.*



Обикновено 10-50 mg/ден.

При умерено тежки до тежки случаи начална доза от 20 mg/ден, която да се увеличава при необходимост с по 10-20 mg всеки 2-3 дни до достигане на 75 mg или повече дневно. Максималната дозировка за единична доза е 40 mg и общо 150 mg/ден.

*Хронична шизофрения и други хронични психози.*

Поддържащата доза обикновено е 20-40 mg/ден.

*Ажитираност при умствено изостанали пациенти*

6-20 mg/ден, като при необходимост да се увеличи до 25-40 mg/ден

*Ажитираност и агресивност при пациенти в напреднала възраст, страдащи от деменция.*

2-6 mg/ден (за предпочитане приети към края на деня). При необходимост дозата да се увеличи до 10-20 mg/ден.

*Намалена бъбречна функция*

Zuclorentixol 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

Таблетките се приемат с вода.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към zuclorentixol 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, опиатна и алкохолна зависимост са много по-често срещани след 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 препарата.

#### Предпазни мерки

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

Пациенти на дългосрочна терапия и по специално с високи дози трябва да бъдат внимателно мониториран и периодически да бъде преценявано дали поддържащата доза може да бъде намалена.

Таблетките съдържат монохидратна лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Zuclopenthixol 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 потискат метаболизма си.

Zuclopenthixol може да намали ефекта на леводопа и на адренергичните средства.



Едновременната употреба на метоклопрамид и пиперазин увеличава риска от екстарпирамидни 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 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 не доказват повишена честота на увреждане на плода или други вредни ефекти върху репродуктивния процес.

##### 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 (mg/kg). Кърменето може да продължи по време на терапия с zucloperithiol, 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**

Клопискол 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 дозо-зависими. Честотата и тежестта са по-изразени в ранната фаза на лечението и намаляват при продължителна терапия.

Двигателни разстройства могат да се появят особено в ранната фаза на лечението. В повечето случаи тези странични ефекти могат да бъдат контролирани чрез редуциране на дозата и/или антипаркинсонови



средства. Рутинното профилактично използване на антипаркинсонови средства не се препоръчва.

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

В редки случаи при пациенти на дългосрочна терапия може да се появи късна дискинезия. Антипаркинсоновите средства не повлияват тези симптоми, а могат да ги засилят. Препоръчва се редуциране на дозата и по възможност прекратяване на терапията.

#### Клинични проучвания

В опис 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=635).

| MedDRA SOC<br>Медицински речник<br>за лекарствена<br>регулация (Система,<br>орган, клас) | Честота                       | Предпочитан термин                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на<br>имунната система                                                         | Нечести (>1/1,000,<br><1/100) | Алергична реакция                                                                                                                          |
| Метаболитни и<br>хранителни<br>нарушения                                                 | Чести (>1/100,<br><1/10)      | Намален апетит.                                                                                                                            |
|                                                                                          | Нечести (>1/1,000,<br><1/100) | Увеличен апетит.                                                                                                                           |
| Психични<br>нарушения                                                                    | Много чести (>1/10)           | Инсомния, депресия.                                                                                                                        |
|                                                                                          | Чести (>1/100,<br><1/10)      | Тревожност, нервност,<br>ажитираност, апатия,<br>абнормно сънуване,<br>намалено либидо,<br>халюцинации,<br>обърканост.                     |
|                                                                                          | Нечести (>1/1,000,<br><1/100) | Увеличено либидо,<br>смущения на оргазма при<br>жени, голям депресивен<br>епизод, кошмари.                                                 |
| Нарушения на<br>нервната система                                                         | Много чести (>1/10)           | Екстрапирамидно<br>разстройство, акатизия,<br>хиперкинезия,<br>хипертония, тремор.<br>Сомнолентност,<br>нарушено внимание,<br>вие на свят. |
|                                                                                          | Чести (>1/100,                | Хипокинезия, дистония,                                                                                                                     |

|                                                                   |                               |                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | <1/10)                        | главоболие, амнезия,<br>късна дискинезия,<br>абнормна походка.                              |
|                                                                   | Нечести (>1/1,000,<br><1/100) | Конвулсии, говорни<br>нарушения, дискинезия,<br>атаксия, синкоп.                            |
| Зрителни<br>нарушения                                             | Чести (>1/100,<br><1/10)      | Нарушена акомодация.                                                                        |
|                                                                   | Нечести (>1/1,000,<br><1/100) | Мидриаза, окулогирични<br>кризи.                                                            |
| Сърдечни<br>нарушения                                             | Чести (>1/100,<br><1/10)      | Тахикардия, палпитации.                                                                     |
| Съдови нарушения                                                  | Чести (>1/100,<br><1/10)      | Ортостатична<br>хипотензия, хипотензия.                                                     |
|                                                                   | Нечести (>1/1,000,<br><1/100) | Горещи вълни                                                                                |
| Дихателни,<br>торакални и<br>медиастинални<br>нарушения           | Нечести (>1/1,000,<br><1/100) | Назална конгестия,<br>диспнея                                                               |
| Гастро-<br>интестинални<br>нарушения                              | Много чести (>1/10)           | Сухота в устата.                                                                            |
|                                                                   | Чести (>1/100,<br><1/10)      | Увеличена саливация,<br>запек, повръщане,<br>диария, гадене                                 |
|                                                                   | Нечести (>1/1,000,<br><1/100) | Абдоминална болка                                                                           |
| Кожни и подкожни<br>нарушения                                     | Чести (>1/100,<br><1/10)      | Хиперхидроза, реакция<br>на фоточувствителност,<br>себорея, пруритус, кожни<br>заболявания. |
|                                                                   | Нечести (>1/1,000,<br><1/100) | Обрив.                                                                                      |
| Бъбречни и<br>уринарни<br>нарушения.                              | Чести (>1/100,<br><1/10)      | Микционни смущения.                                                                         |
| Нарушения на<br>репродуктивната<br>система и млечните<br>жлези    | Чести (>1/100,<br><1/10)      | Менструални нарушения,<br>нарушена еякулация,<br>еректилна дисфункция                       |
|                                                                   | Нечести (>1/1,000,<br><1/100) | Галакторея,<br>вулвовагинална сухота,<br>гинекомастия                                       |
| Общи нарушения и<br>такива свързани с<br>мястото на<br>приложение | Много чести (>1/10)           | Астения                                                                                     |



|            |                               |                                                |
|------------|-------------------------------|------------------------------------------------|
|            | Чести (>1/100,<br><1/10)      | Неразположение, болка.                         |
|            | Нечести (>1/1,000,<br><1/100) | Жажда, умора.                                  |
| Проучвания | Чести (>1/100,<br><1/10)      | Увеличаване на телото,<br>намаляване на телото |

#### 4.8.2 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 zucloperithiol може да има отношение.

#### 4.9 Предозиране

##### Симптоми

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

Има съобщения за ЕКГ изменения в случаи, когато цуклиперитиксол е бил предозиран, комбинирано с лекарства, които повлияват върху сърцето.

Най-голямата перорално приемана доза zucloperithiol по време на клиничните проучвания е била 450 mg дневно.

##### 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 симптомите на двигателните разстройства с бипериден.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

##### Фармакотерапевтична група

Антипсихотици - тиоксантеново производно

АТС-код: N 05 AF 05

##### Механизъм на действие

Zucloperithiol е невролептик от тиоксантеновата 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-HT (5-hydroxytryptamine) рецепторите. *In vitro*



zuclopenthixol е показал висок афинитет едновременно към D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> допаминовите рецептори, α<sub>1</sub>-адренорецепторите и 5-HT<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. Zuclopenthixol 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 D<sub>2</sub> рецепторни места на свързване в *in vitro* условия и средните дневни перорални антипсихотични дози.

Инхибирането на локомоторната активност и удължаването на времето на съня, индуцирано от алкохол и барбитурати, показва седативното действие на zuclopenthixol.

Както повечето невролептици, zuclopenthixol увеличава серумните пролактинови нива.

#### Клинична ефикасност

В клиничната практика zuclopenthixol се използва за лечение на остри и хронични психози, за лечение на пациенти с умствена изостаналост и хиперактивно и деструктивно поведение, както и на пациенти със сенилна деменция и параноидни идеи и поведенчески разстройства.

Освен че предизвиква значима редукция или пълно овладяване на ядрените симптоми на шизофренията като халюциниране, налудности и мисловни разстройства, zuclopenthixol има изразен ефект върху придружаващите симптоми като враждебност, подозрителност, ажитираност и агресивност.

Zuclopenthixol предизвиква преходна доза-зависима седация. Такова начално седиране обаче, е обикновено предимство в острата фаза на заболяването. Толеранс към неспецифичния седиращ ефект се развива бързо.

## 5.2 Фармакокинетика

### Абсорбция

Максимални плазмени концентрации след перорален прием се достигат за 4 часа. Zuclopenthixol може да се приема без оглед приема на храна. Оралната бионаличност е около 44%.

### Разпределение

Средният обем на разпределение (V<sub>d</sub>) 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 глюкоконова киселина. Метаболитите не притежават психофармакологична активност. Zucloperithiol доминира над метаболитите в мозъка и другите тъкани.

#### Елиминиране

Елиминационен полуживот ( $T_{1/2}$ ) 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. Стационарни плазмени нива се достигат за около 3-5 дни. Средната стационарна минимална серумна концентрация на zucloperithiol, отговаряща на 20 mg zucloperithiol еднократно дневно перорално е 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 минимална (т.е. концентрация, измерена точно преди приемането на доза) серумна концентрация от 2.8 - 12 ng/ml (7-30 nmol/l) за поддържащо лечение на пациенти, страдащи от психоза в лека до умерено тежка форма на заболяването.

### **5.3 Препублични 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 при плъхове, дози от 5 – 15 mg/kg/ден са довели до увеличаване на мъртва ражданията, 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 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 индивидите от женски пол и на тироидните парафоликуларни карциноми. Слабото покачване на честотата на тези тумори са 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 правят клиничното значение на тези находки неясно, но се приема, че те не предсказват 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 ацетат или zuclopenthixol деканоат.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Сърцевина на таблетките:

Картофено нишесте, монохидратна лактоза, микрокристална целулоза, кополивидон, глицерол, талк, хидрогенирано рициново масло, магнезиев стеарат.

Обвивка:

Hypromellose 5, macrogol 6000

Цветове:

Titanium dioxide (E 171), red iron oxide (E 172)



**6.2 Несъвместимости**

Няма

**6.3 Срок на годност**

На всяка опаковка е отбелязан срокът на годност.

Филм-таблетки 10 mg - 5 години

**6.4 Специални предпазни мерки на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

**6.5 Естество и съдържание на опаковката**

10 mg: 100 в полипропиленова опаковка

**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

Ottiliavej 9

DK-2500 Copenhagen

Denmark

**Търговско представителство**

Лундбек Експорт АД

Търговско представителство

ЕКСПО 2000

Бул. "Н. Вапцаров" №55, 1407 София

Тел. (02) 962 4696

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20010041

**9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА**



01.08.1990/03.01.2001

**10. ДАТА НА РЕВИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

**11. Начин на отпускане**

Само по лекарско предписание.

