

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

Clorixol-Acuphase 50 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Цуклопентиксол ацетат (Zuclopenthixol acetate) 50 mg/ml

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Прозрачно, жълтеникаво масло, практически чисто от частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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.

Цуклопентиксол ацетат 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 цуклопентиксол или цуклопентиксол деканоат и.м. съгласно следните препоръки :

1/ Преминаване към перорален цуклопентиксол

2 до 3 дни след последната инжекция цуклопентиксол ацетат, пациент, който е бил лекуван с 100 mg цуклопентиксол ацетат 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 цуклопентиксол деканоат

Едновременно с (последната) инжекция цуклопентиксол ацетат (100 mg), 200-400 mg (1-2 ml) цуклопентиксол деканоат 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.

Цуклопентиксол ацетат и цуклопентиксол деканоат могат да се смесят в една спринцовка и да се приложат като една инжекция (ко-инжекция).

Последователните дози цуклопентиксол деканоат, както и интервалите между отделните апликации трябва да бъдат индивидуално преценени при всеки пациент в зависимост от неговия отговор.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНОТО ОСИГУРЯВАНЕ	
ДИРЕКЦИЯ НА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	3232, 22.10.08
Одобрено:	22/16.09.08



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.

Деца

Clorixol-Acuphase не се препоръчва за употреба при деца поради липса на клиничен опит.

Намалена бъбречна функция

Clorixol-Acuphase 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.

Начин на приложение

Clorixol-Acuphase 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 активното вещество или някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Съдов колапс, потиснато съзнание поради различни причини (напр. интоксикация с алкохол, барбитурати или опиати), кома.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Възможността за развитие на малигнен невролептичен синдром (хипертермия, мускулна ригидност, флукуация 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.

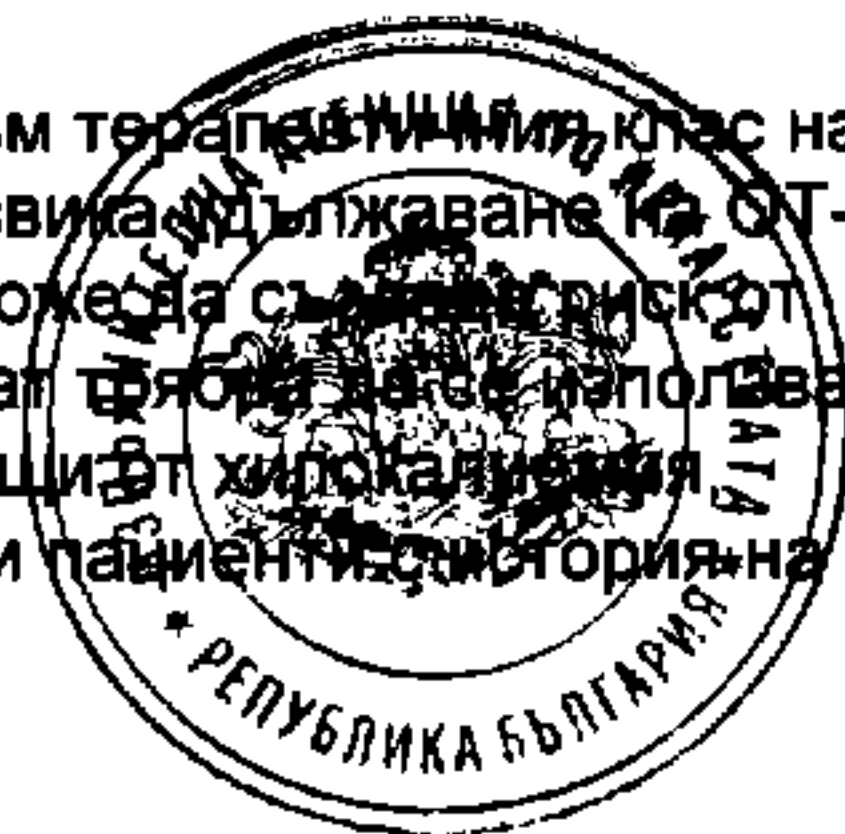
Симптомите могат да персистират повече от седмица след преустановяване приема на перорален невролептик и по-дълго, когато са използвани депо форми на препарата.

Както при другите невролептици, цуклопентиксол ацетат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с органичен мозъчен синдром, конвулсии и чернодробно заболяване в напреднала фаза.

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

При употребата на някои атипични антипсихотици е бил наблюдаван приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани реакции по време на рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания при популацията пациенти, страдащи от деменция. Механизмът пораждащ подобен риск не е изяснен. Този повишен риск не може да бъде изключен за останалите антипсихотици, както и за другите популации от пациенти. Цуклопентиксол ацетат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с риск от инсулт.

Както и при другите лекарствени продукти, принадлежащи към терапевтичния клас на антипсихотиците, цуклопентиксол ацетат би могъл да предизвика удължаване на QT-интервала. Персистиращото удължаване на QT-интервала може да съпроводи рискът от злокачествени аритмии. Следователно цуклопентиксол ацетат трябва да се използва с повишено внимание при предразположени индивиди (страдащи от хипокалциемия, хипомагнезия или генетична предразположеност), както и при пациенти с история на сърдечно-



съдови заболявания, например удължаване на QT-интервала, значима брадикардия (< 50 удара на минута), наскоро прекаран остър инфаркт на миокарда, декомпенсирана сърдечна недостатъчност или сърдечна аритмия. Трябва да се избягва едновременното лечение с други антипсихотици (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинации изискващи повишено внимание при употреба

Цуклопентиксол ацетат 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.

Цуклопентиксол ацетат може да намали ефекта на леводопа и на адренергичните средства.

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

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

Увеличенията на QT-интервала, свързани с лечението с антипсихотици могат да бъдат обострени при едновременното приемане с други лекарствени продукти, за които е известно, че значимо удължават QT-интервала. Едновременната употреба с такива лекарствени продукти трябва да бъде избягвана. Това се отнася до следните класове:

- клас Ia и III антиаритмици (хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид)
- някои антипсихотици (например тиоридазин)
- някои макролиди (например еритромицин)
- някои антихистамини (например терфенадин, астемизол)
- някои хинолонови антибиотици (например гатифлоксацин, моксифлоксацин)

Горният списък не е изчерпателен и определени други лекарствени продукти, за които е известно, че значимо удължават QT интервала (например цизаприд, литий) трябва да бъдат избягвани.

Лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват електролитен дисбаланс като тиазиддиуретици (хипокалиемия) и лекарства, за които е известно, че увеличават плазмената концентрация на цуклопентиксол също трябва да бъдат използвани с повишено внимание, тъй като те биха могли да увеличат риска от удължаване на QT-интервала и злокачествени аритмии (вж. точка 4.4).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Цуклопентиксол ацетат 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 цуклопентиксол не доказват повишена честота на увреждане на плода или други вредни ефекти върху репродуктивния процес.

Кърмене

Тъй като цуклопентиксол 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 kg телесно тегло (mg/kg). Кърмещето може да продължи по време на терапия с цуклопентиксол ацетат, ако се прецени, че е от клинично значение, но се препоръчва наблюдение на кърмачето, особено през първите 4 седмици след раждането.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Clorixol Aciphase е седирац 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 реакции са дозо-зависими. Честотата и тежестта са по-изразени в ранната фаза на лечението и намаляват при продължителна терапия.

Екстрапирамидни реакции могат да се появят особено през първите няколко дни след инжекция и в ранната фаза на лечението. В повечето случаи тези нежелани реакции могат да бъдат контролирани задоволително чрез редуциране на дозата и/или антипаркинсонови средства. Рутинното профилактично използване на антипаркинсонови средства не се препоръчва. Антипаркинсоновите средства не облекчават късната дискинезия и може да я засилят. Препоръчва се редуциране на дозата или по възможност прекратяване на терапията с цуклопентиксол. При персистираща акатизия, бензодиазепин или пропранолол биха могли да бъдат от полза.

Честотите са взети от литературата и спонтанни съобщения.

Честотите се определят както следва:

много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Сърдечни нарушения	Чести	Тахикардия, палпитации.
	Редки	Удължен QT-интервал на електрокардиограмата.
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Тромбоцитопения, неутропения, левкопения, агранулоцитоза.
Нарушения на нервната система	Много чести	Сомнолентност, акатизия, хиперкинезия, хипокинезия.
	Чести	Тремор, дистония, хипертония, замаяност, главоболие, парестезия, нарушение на вниманието, амнезия, абнормна походка.
	Нечести до редки	Късна дискинезия, хиперрефлексия, дискинезия, паркинсонизъм, синкоп, атаксия, нарушение на говора, хипотония, конвулсии, мигрена.
Нарушения на очите	Много редки	Малигнен невролептичен синдром.
	Чести	Нарушена акомодация, абнормно зрение.
	Нечести	Окулогичрични кризи, мидриаза.
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго.
	Нечести	Хиперакузис



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Назална конгестия, диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Сухота в устата.
	Чести	Увеличена саливация, запек, повръщане, диспепсия, диария.
	Нечести	Абдоминална болка, гадене, метеоризъм.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Микционни смущения, задържане на урината, полиурия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Хиперхидроза, пруритус.
	Нечести	Обрив, реакция на фоточувствителност, нарушение на пигментацията, себорея, дерматит, пурпура.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия.
	Нечести	Мускулна скованост, тризмус, тортиколис.
Нарушения на ендокринната система	Редки	Хиперпролактинемия
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Увеличен апетит, увеличено тегло.
	Нечести	Намален апетит, намалено тегло.
	Редки	Хипергликемия, нарушен глюкозен толеранс, хиперлипидемия.
Съдови нарушения	Нечести	Хипотензия, горещи вълни.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Астения, умора, неразположение, болка.
	Нечести	Жажда, реакция на мястото на инжектиране, хипотермия, пирексия.
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност, анафилактична реакция.
Хепато-билиарни нарушения	Нечести	Абнормни стойности на чернодробните функционални тестове
	Много редки	Холестатичен хепатит, жълтеница.
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Нарушена еякулация, еректилна дисфункция, смущения на оргазма при жени, вулвовагинална сухота.
	Редки	Гинекомастия, галакторея, аменорея, приапизъм.
Психични нарушения	Чести	Инсомния, депресия, тревожност, нервност, абнормно сънуване, ажитираност, намалено либидо.
	Нечести	Апатия, кошмари, увеличено либидо, обърканост.

Както и при другите лекарства принадлежащи към терапевтичния клас на антипсихотиците, така и при цуклопентиксол ацетат са били докладвани редки случаи на удължаване на QT-интервала, вентрикуларни аритмии – вентрикуларна фибрилация, вентрикуларна тахикардия, Torsade de Pointes и внезапна смърт по неизвестни причини (вж. точка 4.4)

Внезапното прекъсване на лечението с цуклопентиксол ацетат би могло да се съпътства със симптоми на отнемане. Най-честите симптоми са гадене, повръщане, анорексия, диария, ринорея, потене, миалгии, парестезии, инсомния, двигателно неспокойствие, тревожност и ажитираност. Пациентите също биха могли да изпитват и вертиго, редуващи се усещания на топлина и студ, тремор. Симптомите обикновено започват в рамките на 1 до 4 дни от отнемането и затихват за 7 до 14 дни.

4.9 Предозиране

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



Симптоми

Сомнолентност, кома, двигателни разстройства, конвулсии, шок, хипертермия/ хипотермия.

При предозиране заедно с други лекарствени продукти, за които е известно, че влияят на сърцето, са наблюдавани ЕКГ промени, удължаване на QT интервала, Torsades de Pointes, спиране на сърцето и вентрикуларни аритмии.

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 бипериден.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

Невролептици (антипсихотици)

АТС-код: N 05 AF 05

Механизъм на действие

Цуклопентиксол 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-HT (5-hydroxytryptamine) рецепторите. *In vitro* цуклопентиксол е показал висок афинитет едновременно към D₁ и D₂ допаминовите рецептори, α₁-адренорецепторите и 5-HT₂ 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. Цуклопентиксол 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, цуклопентиксол увеличава серумните пролактинови нива.

Фармакологични проучвания са показали изразен ефект 4 часа след парентерално приложение на цуклопентиксол ацетат 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 цуклопентиксол ацетат се използва за лечение на остри психози, мания и обостряне на хронични психози.

Еднократна инжекция цуклопентиксол ацетат 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, цуклопентиксол има изразен ефект върху придружаващите симптоми като враждебност, подозрителност, ажитираност и агресивност.

Цуклопентиксол предизвиква преходна доза-зависима седация. Такова начално седирание, обаче, е обикновено предимство в острата фаза на психозата, тъй като успокоява пациента преди да настъпи антипсихотичния ефект. Неспецифичната седация се проявява 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.

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



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

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)_p е около 20 l/kg. Свързването с плазмените протеини е около 98-99%.

Биотрансформация

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

Елиминиране

Елиминационният живот ($T_{1/2}$ p) на цуклопентиксол е около 20 часа, а средният системен клирънс (Cl_s) е около 0.86 l/min.

Цуклопентиксол 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, цуклопентиксол 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 цуклопентиксол отговарящ на 100 mg цуклопентиксол ацетат е 102 pmol/l (41 ng/ml). Три дни след апликацията, серумните нива са около една трета от максималните, т.е. 35 pmol/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 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Цуклопентиксол има ниска остра токсичност.

Хронична токсичност

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



Репродуктивна токсичност

Основавайки се на данните от проучвания за репродуктивна токсичност, не се налагат специални съображения при употребата на цуклопентиксол 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 цуклопентиксол предизвикващи токсичност у тях.

Мутагенност и канцерогенност

Цуклопентиксол 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 онкогенен риск при пациенти.

Локална токсичност

Локално мускулно увреждане се наблюдава след инжектиране на водни разтвори на невролептици, включително и цуклопентиксол. Мускулното увреждане е в много по-голяма степен изразено при водните разтвори на невролептиците, отколкото след инжектиране на маслен разтвор на цуклопентиксол ацетат или цуклопентиксол деканоат.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Триглицериди, средни вериги

6.2 Несъвместимости

Цуклопентиксол ацетат може да се смесва единствено с цуклопентиксол деканоат, който също е разтворен в триглицериди, средни вериги (Ph. Eur.).

Цуклопентиксол ацетат 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

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте ампулите във външната картонената опаковка, за да предпазите от светлина.

6.5 Данни за опаковката

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

Кутии от 1×1 ml, 5×1 ml и 10×1 ml и 1×2 ml, 5×2 ml и 10×2 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lundbeck Export A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Copenhagen
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per № 20010043

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Международна рождена дата: 3 май 1976 (Холандия)

Дата на първа регистрация: 18.07.1990

Дата на последно подновяване: 28.04.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

