

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ПОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ..... 3230 22-10-08
Одобрено: 22/16.09.08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clorixol 10 mg таблетки филмирани

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Clorixol 10 mg: Всяка таблетка съдържа 10 mg цуклопентиксол (под формата на 11.82 mg цуклопентиксол дихидрохлорид)

Помощни вещества:

лактоза

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка филмирана (таблетка).

10 mg: Кръгла, двойно изпъкнала, светло червено-кафява филмирана таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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. Тежки 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.

Пациенти в напреднала възраст

Пациенти в напреднала възраст трябва да приемат дози, близки до долната препоръчвана граница на дозовия интервал.

Деца

Сlorixol не се препоръчва за употреба при деца поради липса на клиничен опит.

Намалена бъбречна функция

Сlorixol 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.

Начин на приложение

Таблетките се приемат с вода.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност 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.

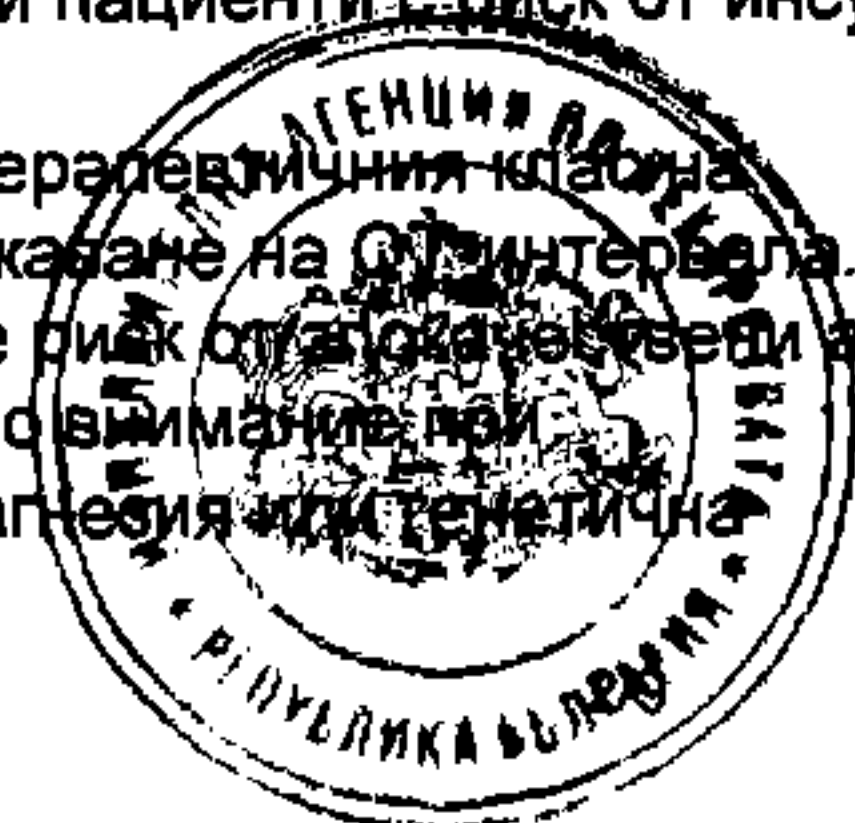
Както при другите невролептици, цуклопентиксол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с органичен мозъчен синдром, конвулсии и чернодробно заболяване в напреднала фаза.

Както е описано и при други психотропни средства, цуклопентиксол 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 мониторираны и периодически да бъде преценявано, дали поддържащата доза може да бъде намалена.

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 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 би могъл да предизвика удължаване на QT-интервала. Персистиращото удължаване на QT-интервала може да създаде риск от злокачествени аритмии. Следователно цуклопентиксол трябва да се използва с повишено внимание при предразположени индивиди (страдащи от хипокалиемия, хипомагнесия или тежестна



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).

Помощни вещества

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 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинации, изискващи повишено внимание при употреба

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

Едновременната употреба на метоклопрамид и пиперазин увеличава риска от екстрапирамидни 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 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 повишен риск за 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). Кърменето може да продължи по време на терапия с цуклопентиксол, 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

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 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 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	Късна дискинезия, хиперрефлексия, дискинезия, паркинсонизъм, синкоп, атаксия, нарушение на говора, хипотония, конвулсии, мигрена.
	Много редки	Малигнен невролептичен синдром.
Нарушения на очите	Чести	Нарушена акомодация, абнормно зрение.
	Нечести	Окулогичични кризи, мидриаза.
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго.



	Нечести	Хиперакузис, тинитус
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, 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 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 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 отнемане, обикновено трайват за 7 до 14 дни.



4.9 Предозиране

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.

Най-голямата перорално приемана доза цуклопентиксол 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 СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

Антипсихотици - тиоксантеново производно

АТС-код: N 05 AF 05

Механизъм на действие

Цуклопентиксол 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* 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.

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

Както повечето невролептици, цуклопентиксол увеличава серумните пролактинови нива.

Клинична ефикасност

В клиничната практика цуклопентиксол 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, 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 заболяването. Толеранс към неспецифичния седираещ ефект се развива бързо.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

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 глюкоронова киселина. Метаболитите не притежават психофармакологична активност. Цуклопентиксол доминира над метаболитите в мозъка и другите тъкани.

Елиминиране

Елиминационният полуживот ($T_{1/2}$ 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. Стационарни плазмени нива се достигат за около 3-5 дни. Средната стационарна минимална серумна концентрация на цуклопентиксол, отговаряща на 20 mg цуклопентиксол еднократно дневно перорално е 25 pmol/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 pmol/l) за поддържащо лечение на пациенти, страдащи от шизофрения в лека до умерено тежка форма на заболяването.

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 перипартални 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 30 mg/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 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

Сърцевина на таблетките:

Картофено нишесте,
Монохидратна лактоза,
Микрокристална целулоза,
Кополивидон,
Глицерол 85%, талк,
Хидрогенирано рициново масло,
Магнезиев стеарат.

Обвивка:

Нуромеллозе 5,
macrogol 6000

Цветове:

Титаниев диоксид (E171)
Червен железен окис (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

10 mg: 2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

10 mg: 100 в полипропиленова опаковка



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
Ottillavej 9
DK-2500 Copenhagen
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20010041

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

Международна рождена дата: 03.05.1976 (Холандия)

Дата на първо разрешаване: 01.08.1990

Дата на последно подновяване: 28.04.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

