

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ ... II - 1728-30, 17.03.08
Одобрено: 12/12.02.08

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
THIORIDAZIN ACTAVIS
ТИОРИДАЗИН АКТАВИС

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Thioridazin Actavis 5 mg film-coated tablets
Тиоридазин Актавис 5 mg филмирани таблетки

Thioridazin Actavis 10 mg film-coated tablets
Тиоридазин Актавис 10 mg филмирани таблетки

Thioridazin Actavis 25 mg film-coated tablets
Тиоридазин Актавис 25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в една филмирана таблетка:

Тиоридазинов хидрохлорид /Thioridazine hydrochloride/ 5 mg

Тиоридазинов хидрохлорид /Thioridazine hydrochloride/ 10 mg

Тиоридазинов хидрохлорид /Thioridazine hydrochloride/ 25 mg

Помощни вещества: за пълния списък на помощните вещества вж. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на хронични форми на шизофрения и други форми на психози. Поради риск от значими, потенциално животозастрашаващи проаритмогенни ефекти, продуктът следва да се прилага само при пациенти, при които не се постига адекватен отговор към лечението с други антипсихотични продукти, прилагани в адекватна доза и продължителност на лечение.

Преди започване на лечение е необходимо да се направят електрокардиограма с проследяване на QT интервала и изследване нивото на калия в кръвта, които внимателно да се проследяват и в хода на лечението.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението с продукта може да доведе до доза-свързано удължаване на QT-интервала, което представлява животозастрашаващо събитие, дозировката трябва да бъде строго индивидуализирана и да бъде определена най-ниската ефективна доза за всеки пациент. В амбулаторни условия се препоръчва използването на възможно най-ниски дневни дози.

Възрастни



Обичайната начална доза е 50-100 mg три пъти дневно, която при необходимост постепенно може да бъде повишена до максимална дневна доза 800 mg.

Необходим е ефективен контрол на клиничната симптоматика и при възможност постепенно намаляване на дозата до определяне на минималната ефективна поддържаща доза. Дневната доза варира между 200 и 800 mg, разделени в 2-4 приема.

Деца над 6 години

При деца препоръчваната начална дневна доза е 0.5 mg/kg в 3-4 отделни приема. Дозировката може да бъде повишена до постигане на оптимален терапевтичен ефект или до достигане на максимална дневна доза 3 mg/kg.

4.3. **Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното или някое от помощните вещества или други фенотиазинови препарати;
- Тежки сърдечно-съдови заболявания и настоящи или минали ритъмни нарушения, вкл. синдром на вродено удължаване на QT интервала;
- Едновременно приложение с лекарства, инхибиращи активността на цитохром P450 2D6 свързаните изоензими, както и с продукти, които могат да инхибират метаболизма на тиоридазин - флуоксетин, пропранолол и пиндолол, поради възможност за увеличаване на плазмените нива на тиоридазин и повишаване на риска от развитие на сериозни, потенциално фатални сърдечни аритмии, вкл. от тип Torsade de pointes. Трябва да се има пред вид, че около 7% от нормалната популация има генетичен дефект, водещ до намаляване нивото на активност на цитохром P450 2D6 свързаните изоензими;
- Тежка депресия на ЦНС или коматозно състояние с различен произход;
- Изразена артериална хипертония или хипотензия;
- Изразена фоточувствителност.

4.4. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Сърдечно-съдови ефекти и проаритмогенен ефект

Поради потенциална възможност за значими, в някои случаи животозастрашаващи проаритмични ефекти, продуктът трябва да бъде използван само при пациенти с шизофрения, които са показали отсъствие на очаквания терапевтичен отговор при лечение с адекватни дози и продължителност с други продукти.

Повишаване на риска от развитие на torsade de pointes и/или внезапна смърт при лечение с този продукт, съществува при заболявания протичащи с брадикардия, хипокалиемия, вродени заболявания с удължен QT интервал, както и при едновременно приложение с продукти, които инхибират елиминирания на тиоридазин по различни механизми или инхибират активността на P450 2D6 свързаните изоензими, отговорни за чернодробния му метаболизъм. Препоръчва се преди започване на лечението с продукта провеждането на ЕКГ изследване и определяне на плазмените нива на калия, който трябва да бъде в референтни стойности, особено при пациенти, при които QT интервала е по-голяма продължителност от 450 msec. При тези



пациенти не следва да бъде иницирано лечение с тиоридазин, а при тези с продължителност на QT интервала над 500 msec лечение не следва да бъде предприемано.

Пациентите, приемащи продукта, които са имали симптоми, които могат да бъдат свързани с проява на torsade de pointes (замайване, палпитации, синкоп) трябва да бъдат подложени на сърдечно-съдов контрол, вкл. Holter мониториране.

Тардитивна дискинезия

Тардитивната дискинезия е синдром, състоящ се от потенциално обратими, късни дискинезии, които могат да се развият при пациенти, лекувани с невролептици. Срещат се по-често при възрастни пациенти, по-специално при възрастни жени. Необходимо е да се има пред вид, че лечението с невролептици същевременно може да потисне тази симптоматика или да маскира развитието на процеса, поради което лечението с невролептици следва да бъде избягвано при пациенти с хронични заболявания. При неотложна необходимост от хронично приложение е необходимо да се цели възможно краткосрочно лечение с ниски дози за постигане на очаквания терапевтичен ефект при периодична оценка на необходимостта от продължаване на лечението. При манифестиране на симптомите на тардитивна дискинезия лечението следва да бъде преустановено, макар при някои пациенти да се налага неговото продължаване въпреки позитивирането на симптомите.

При пациенти със симптоми на свръхчувствителност към фенотиазини (костно-мозъчна дикразия, жълтеница) е възможно развитие на кръстосана свръхчувствителност към други фенотиазинови препарати.

Малигнен невролептичен синдром

Проявите на този синдром са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушения в паметовите функции, прояви на нестабилност на автономната нервна система като нерегулярен пулс и лабилно артериално налягане, тахикардия, диафореза, нарушения на сърдечния ритъм, които понякога могат да бъдат свързани с прием на антипсихотични продукти. Развитието на такава симптоматика налага преустановяване приема на продукта, интензивен мониторинг на пациентите и прилагане на специфично лечение, особено в случаите, при които при пациенти с анамнеза за подобна симптоматика се налага инициране на лечение с антипсихотични средства.

Едновременно лечение с ЦНС депресанти

Продуктът се прилага с внимание при точна оценка на съотношението полза/риск при пациенти, приемащи едновременно продукти, принадлежащи към средствата, потискащи ЦНС като анестетици, опиати, алкохол, други психоактивни препарати, барбитурати, атропин и фосфор-съдържащи инсектициди, поради възможността от потенциране на техния депресивен ефект, вкл. развитие на тежка дихателна депресия и арест.

Други

Необходим е периодичен контрол на хематологичните лабораторни показатели, поради възможност от развитие на левкопения и



агранулоцитоза. Тиоридазин понижава гърчовия праг, поради което може да доведе до усилване на гърчовата активност при болни с епилепсия.

Възможно е развитие на пигментна ретинопатия при продължително лечение с препоръчваните дози, която се характеризира с нарушения в зрителната острота, нарушения в цветното и нощно зрение, поради което е необходим периодичен офталмологичен контрол, вкл. на очните дъна.

При лечение с този продукт съществува риск от развитие на ортостатична хипотония. Възможно е повишаване нивата на пролактина, което персистира при хронично приложение. Високите нива на пролактин могат да доведат до развитие на галакторея, аменорея, гинекомастия и импотентност, макар при повечето пациенти повишението не е клинично значимо. Експериментални данни показват, че има корелация между повишаване честотата на неоплазиите на млечната жлеза при гризачи, третирани продължително с фенотиазини, но релевантни данни от контролирани клинични проучвания при хора не са съобщени. Необходимо е повишено внимание при лечението с тиоридазин при пациенти с пролактин-зависими тумори на млечната жлеза.

При лица в напреднала възраст риска от развитие на нежелани реакции от страна на нервната система, като паркинсонизъм и акатизия, агранулоцитоза и левкопения е по-висок.

Съдържанието на пшенично нишесте може да предизвика диария при пациенти, страдащи от глутенова ентеропатия.

Продуктът съдържа лактоза и е неподходящ за хора с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение с лекарства, които инхибират активността на цитохром P450 2D6 изоензимите, както и други лекарства като fluvoxamine, propranolol и pindolol могат да доведат до потискане метаболизма на тиоридазин, в резултат на което се повишават неговите плазмени нива, което води до риск от удължаване на QT интервала и сериозни, потенциално фатални сърдечни аритмии, вкл. от тип Torsade de pointes. Този риск е по-висок също така при едновременно приложение с други продукти водещи до удължаване на QT интервала.

Fluvoxamine - плазмени концентрации на тиоридазин и неговите два активни метаболита се увеличават до 3 пъти при едновременно приложение. Тази лекарствена комбинация е противопоказана.

Propranolol - едновременното приложение с тиоридазин води до повишаване на плазмените концентрации на последния с 50-400% и неговите метаболити с 80-300%. Лекарствената комбинация е противопоказана.

Pindolol - едновременното приложение с тиоридазин води до умерено доза-зависимо повишаване на неговите плазмените концентрации и тези на неговите метаболити. Лекарствената комбинация е противопоказана.



Тиоридазин може да усилва ефектите на ЦНС депресанти като барбитурати, анестетици, опиоидни аналгетици, антиму斯卡ринови агенти и кардиоинхибиращия ефект на хинидин.

Продуктът може да намали антипаркинсоновия ефект на леводопа, както и пресорния ефект на адренергичните вазоконстриктори.

Едновременното приложение с МАО-инхибитори може да доведе до удължаване и усилване на седативните и антиму斯卡ринови ефекти на фенотиазините.

Едновременното приложение с литиеви препарати може да влоши екстрапирамидните симптоми и невротоксичността, предизвикана от невролептици.

Антиациди и антидиарични средства могат да намалят резорбцията на фенотиазините.

4.6. Бременност и кърмене

Thioridazin преминава през плацентата, увеличава пролактиновата секреция и преминава в майчиното мляко.

Безопасността на продукта не е установена при бременни и кърмещи жени, поради което лекарственият продукт не се прилага по време на бременност (особено в първия триместър), освен при крайна необходимост и след преценка на лекуващия лекар на съотношението полза/риск.

При лечение с тиоридазин-съдържащи продукти кърменето се прекратява.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По време на лечението с продукта е необходимо да се избягва шофирането и/или извършването на дейности, изискващи повишено внимание и бързи психически и двигателни реакции.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Разпределение на нежеланите лекарствени реакции по системи

Нарушения на нервната система – сънливост (особено при използване на високи начални дози), по-рядко псевдопаркинсонизъм и други екстрапирамидни симптоми; нощна обърканост, хиперактивност, летаргия, психотични реакции, безпокойство и главоболие са докладвани в много редки случаи. Възможно е развитие на екстрапирамидна симптоматика – акатизия, двигателни нарушения, дистонични реакции, тортиколис, тризмус, опистотонус, тремор, мускулна ригидност, акинезия. Продължителното приложение може да доведе до развитие на тардитивна дискинезия – хореоатетозни движения обхващащи мускулни групи на езика, лицето, устните, крайниците.

Възможно е развитие на малигнен невролептичен синдром, който клинично се манифестира с хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушена мисловна дейност и памет, прояви на вегетативна нестабилност, като ирегулярен пулс, тахикардия, диафореза, сърдечни аритмии.



Автономна нервна система – сухота в устата, нарушения в зрението, миоза, запек, паралитичен илеус, гадене, повръщане, диария, нарушения в носното дишане, бледност.

Нарушения на ендокринната система – галакторея, аменорея, потискане на еякулацията и нарушения в либидото, периферни отоци, фалшиво положителни резултати при тестове за бременност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан – дерматит, кожни обриви, вкл. уртикария, еритем, ексфолиативен и контактен дерматит, фоточувствителност.

Сърдечни нарушения – доза-зависимо удължаване на QT-интервала, с което е свързана потенциалната възможност от предизвикване на аритмии от тип torsade de pointes, полиморфна камерна аритмия и внезапна смърт, депресия и инверсия на T-вълната (тези промени не са свързани с увреждане на миокарда и имат обратим характер), има съобщения за развитие на хипотензия, рядко водеща до сърдечен арест.

Нарушения на кръвта и лимфната система – агранулоцитоза, левкопения, еозинофилия, тромбоцитопения, анемия, вкл. апластична анемия, панцитопения.

Нарушения на имунната система – треска, ларингеален оток, ангионевротичен оток, бронхоспазъм.

Стомашно-чревни и хепато-билиарни нарушения – жълтеница, жлъчен застои.

Други – оток на паротидните жлези, ретенция/инконтиненция на урината, хиперпирексия, прогресираща пигментация на кожата или конюнктивите, промяна в прозрачността на предните лещи и корнеята, лупус еритематодес.

Разпределение на нежеланите лекарствени реакции по честота

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) – летаргия/сънливост, хипотония, сухота в устата, назална конгестия, нарушено виждане, запек, наддаване на тегло, трудно уриниране и скованост, зрителни нарушения, промени в цветното и/или нощно виждане, затруднения в говора или гълтането, невъзможност за движение на очите, масковидно лице, мускулни спазми, слабост.

Редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) – замаяване, сърцебиене/палпитации, намалено либидо, промени в менструацията, безпокойство, повишена кожна чувствителност, кожни обриви, сърбеж, зачервяване или обезцветяване на кожата, склонност към слънчево изгаряне, гърчове, намаление броя на белите кръвни клетки до агранулоцитоза, тремор, неволеви движения на лицето и езика, намалено отделяне на урина, гръдна болка и чувство на тежест, секреция от млечните жлези.

4.9. **Предозиране**

Продуктът може да бъде токсичен при предозиране, като най-голямо значение има неговата кардиотоксичност, която се позитивира със следните симптоми – сърдечна аритмия, хипотония, шок, ЕКГ-промени, удължаване на QT и PR интервалите, неспецифични промени във вълните ST и T, брадикардия, синусова или камерна тахикардия, AV блок, камерни фибрилации, Torsade de pointes. От страна на централната и периферна нервна система се наблюдава седация, екстрапирамидни ефекти.



потиснатост, възбуденост, хипо- или хипертермия, арефлексия, мидриаза/миоза, сухота в устата и суха кожа, назална конгестия, ретенция на урината, припадъци, кома. Възможно е развитие на дихателна депресия, белодробен оток, илеус, олигурия, уремия.

При развитие на предозиране е необходимо прекратяване приема на продукта, осигуряване на бърза евакуация на продукта от гастроинтестиналния тракт и постоянен електрокардиографски мониторинг. Прилагат се симптоматични средства за корекция на сърдечната дисфункция, алкално-киселинното равновесие, електролитния баланс и хипотонията. Форсирана диуреза, хемоперфузия, хемодиализа влизат също в съображения, макар хемодиализата не е достатъчно ефективна, поради високата степен на свързване с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС Код - N05AC02

Тиоридазин е широкоспектърен пиперидинов невролептик от фенотиазиновата група с анксиолитичен и антипсихотичен ефект.

Неговият фармакологичен профил е подобен на другите представители от групата на фенотиазините. Притежава широки терапевтични граници – в ниски и средни дози повлиява напрежението и безпокойството, докато във високи дози осъществява контрол върху симптомите на психичните нарушения.

Притежава известен антидепресивен и слаб антиеметичен ефект. Блокира постсинаптичните мезолимбични допаминергични рецептори в мозъка, предизвиква ефект на α -адренергична блокада. Повишава освобождаването на пролактин. Притежава антихолинергично, хипотензивно и седативно действие и оказва слаб ефект върху екстрапирамидната система.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбира се добре в стомашно-чревния тракт, достига максимална плазмена концентрация между 2^{-ия} и 4^{-ия} час след пероралното приемане. Системната му бионаличност е около 60%. Обемът на разпределение е приблизително 10 l/kg, около 90% от лекарствения продукт и неговите метаболити се свързват с плазмените протеини. Екскретира се чрез жлъчката и бъбреците.

Метаболизира се в черния дроб до два активни метаболита – фармакологично по-активният mezdiazine и по-слабо активният sulforidazine. Плазменият му полуживот е около 10 часа. Елиминира се основно с урината (50% от приложената доза), както и чрез бъбреците (по-малко от 4% под формата на непроменено лекарство и около 30% под формата на метаболити).

Препреминава през плацентата и се екскретира с майчиното мляко.

5.3. Предклинични данни за безопасност

LD₅₀ при перорално приложение:

Плъхове: 1060mg/kg Мъжки: 60mg/kg



LD ₅₀ при интравенозно приложение:	Кучета: 160mg/kg Плъхове: 71mg/kg Зайци: 26mg/kg	Зайци: 1100mg/kg Мишки: 33mg/kg
LD ₅₀ при интраперитонеално приложение:	Мишки: 100mg/kg	

Потиска сперматогенезата у животни при дози, значително превишаващи терапевтичните. Няма съобщения за тератогенен ефект при животни. След хронично третиране на гризачи с фенотиазини е наблюдавано увеличение на неоплазмите на млечната жлеза (опити с тъканни култури потвърждават, че приблизително една трета от рака на млечната жлеза при хора е пролактин-зависим *in vitro*).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Пшенично нишесте
Повидон К25
Талк
Магнезиев стеарат
Филмово покритие
Основен бутилметакрилат съполимер
Талк
Титанов диоксид
Макрогол 6000
Полисорбат 80
Жълт оцветител Е110*
Понсо лак 4R (Е124)**

* съдържа се само в таблетките от 10 mg

** съдържа се само в таблетките от 25 mg

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 /три/ години от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C.

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

6.5. Данни за опаковката

25 таблетки от 5 mg в блистер от PVC/Al фолио в картонена кутия.

25 таблетки от 10 mg в блистер от PVC/Al фолио в картонена кутия.

25 таблетки от 25 mg в блистер от PVC/Al фолио. По 2 блистера в картонена кутия.



6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне
Няма

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
"Актавис" ЕАД
ул. „Атанас Дуков" № 29
1407 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Thioridazin Actavis 5 mg film-coated tablets - Рег.№ 20030107
Thioridazin Actavis 10 mg film-coated tablets - Рег.№ 20030108
Thioridazin Actavis 25 mg film-coated tablets - Рег.№ 20030109

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

459/20.12.82

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2008 год.