

КЛОПИКСОЛ ДЕПО**(зуклопентиксол)****ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению препарата
КЛОПИКСОЛ ДЕПО

Регистрационный номер:

Торговое название: КЛОПИКСОЛ ДЕПО

Международное непатентованное название: зуклопентиксол

Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения (масляный).

Состав

1 мл масляного раствора содержит: *активное вещество* – зуклопентиксола деканоат 200 мг; *вспомогательные вещества* – триглицериды средней цепи.

Описание

Прозрачная, желтоватая масляная жидкость, практически свободная от частиц.

Фармакотерапевтическая группа

Антипсихотические средства. Производные тиоксанта.

Код АТХ: N05AF05.

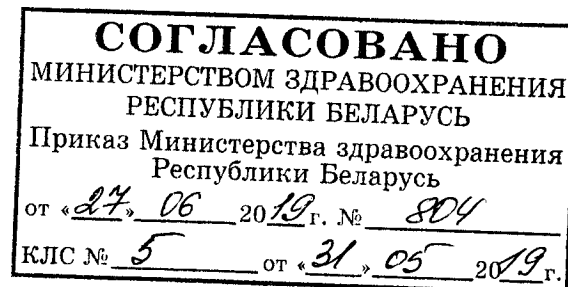
Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Зуклопентиксол является антипсихотическим средством группы тиоксанта. Антипсихотическое действие данных лекарственных средств связано с блокадой дофаминовых рецепторов, а также, возможно, блокадой 5-НТ рецепторов.

In vitro зуклопентиксол обладает высоким сродством к дофаминовым рецепторам D₁ и D₂, α₁-адренорецепторам и 5-НТ₂ рецепторам, но не обладает сродством к мускариновым холинергическим рецепторам. Препарат обладает слабым сродством к гистаминовым (H₁) рецепторам, и не обладает α₂-адреноблокирующей активностью. *In vivo* аффинитет к D₂ рецепторам преобладает над аффинитетом к D₁ рецепторам.

Во всех исследованиях с поведенческими моделями для антипсихотической активности (блокирование дофаминовых рецепторов) зуклопентиксол показал выраженное антипсихотическое действие. Было продемонстрировано соотношение между моделями *in vivo*, сродством к дофаминовым рецепторам D₂ *in vitro* и средней суточной пероральной дозой антипсихотика.

Как большинство антипсихотиков зуклопентиксол дозозависимо повышает уровень пролактина в сыворотке крови.



В ходе фармакологических исследований установлено, что масляный раствор зуклопентиксола деканоата обладает пролонгированным антипсихотическим действием, при этом для поддержания достигнутого эффекта на протяжении длительного периода времени требуется меньшая доза лекарственного средства с модифицированным высвобождением по сравнению с суточной пероральной дозой. Кроме того, фармакологические исследования показывают, что пролонгированный антипсихотический эффект достигается лекарственной формой с модифицированным высвобождением без выраженного седативного действия. Риск взаимодействия с анестезирующими средствами очень низкий.

В клинической практике КЛОПИКСОЛ ДЕПО назначается для поддерживающей терапии пациентов с хроническими психозами.

Зуклопентиксола деканоат оказывает преходящий дозозависимый седативный эффект. Тем не менее, если пациента переводят на поддерживающее лечение КЛОПИКСОЛОМ ДЕПО с КЛОПИКСОЛА таблеток или КЛОПИКСОЛА-АКУФАЗ, седативный эффект не будет являться проблемой. Толерантность к неспецифическому седативному эффекту препарата развивается быстро.

КЛОПИКСОЛ ДЕПО особенно эффективен при лечении психотических пациентов с ажитацией, беспокойством, враждебностью или агрессивностью.

КЛОПИКСОЛ ДЕПО позволяет проводить непрерывное антипсихотическое лечение, предотвращает развитие частых рецидивов, связанных с несоблюдением пациентами режима приема пероральных лекарственных средств.

Фармакокинетика

Всасывание

Максимальная концентрация (T_{max}) зуклопентиксола в сыворотке крови после внутримышечного введения достигается через 3-7 дней. Средний период полувыведения (отражающий модифицированное высвобождение) составляет около 3 недель, равновесная концентрация устанавливается примерно через 3 месяца повторных введений лекарственного средства.

Распределение

Кажущийся объем распределения (V_d)_B составляет около 20 л/кг. Связывание с белками плазмы крови около 98-99%.

Биотрансформация

Зуклопентиксол преимущественно метаболизируется путем сульфоксидирования и N-деалкилирования боковой цепи и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Метаболиты не обладают антипсихотической активностью. Содержание зуклопентиксола превышает содержание его метаболитов в мозге и других тканях. Был продемонстрирован генетический полиморфизм.

Выведение

Период полувыведения из плазмы крови ($t_{1/2\beta}$) составляет примерно 20 часов. Средний системный клиренс (Cl_s) – приблизительно 0,86 л/мин. Зуклопентиксол выводится преимущественно через кишечник и в незначительной степени почками (около 10%). Примерно 0,1% выводится с мочой в неизмененном виде.

В небольших количествах зуклопентиксол выделяется с грудным молоком. Соотношение концентрации в молоке и плазме крови у кормящих грудью женщин, принимавших зуклопентиксол перорально или зуклопентиксол в форме деканоата парентерально, составляло около 0,3.

Линейность

Фармакокинетика лекарственного средства линейная. Минимальная концентрация C_{min} зуклопентиксола составляет около 25 нмоль/л в равновесном состоянии после введения 200 мг зуклопентиксола деканоата каждые 2 недели.

Пожилые пациенты

Фармакокинетические параметры не зависят от возраста пациентов.

Нарушение функции почек

Фармакокинетика зуклопентиксола у пациентов с нарушением функции почек не изучалась. На основании данных по выведению можно предположить, что нарушение функции почек не окажет значимого воздействия на концентрацию зуклопентиксола в сыворотке крови.

Нарушение функции печени

Фармакокинетика у пациентов с нарушением функции печени не изучалась.

Показания к применению

Психотические расстройства за исключением депрессий.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Взрослые

Для достижения максимального подавления психотических симптомов с минимальными нежелательными реакциями доза и интервал между инъекциями определяются индивидуально в зависимости от состояния пациента.

Для поддерживающей терапии доза обычно составляет 100-400 мг (0,5-2 мл) каждые 2-4 недели в зависимости от терапевтического эффекта.

Некоторым пациентам могут быть необходимы более высокие дозы или более короткие интервалы между инъекциями.

При переходе с перорального приема КЛОПИКСОЛА на поддерживающее лечение КЛОПИКСОЛОМ ДЕПО следует учитывать, что:

- 1) Суточная пероральная доза КЛОПИКСОЛА (мг) $\times 8$ = (эквивалентна) дозе КЛОПИКСОЛА ДЕПО (зуклопентиксола деканоата) (мг), вводимого внутримышечно каждые 2 недели.
- 2) Суточная пероральная доза КЛОПИКСОЛА (мг) $\times 16$ = (эквивалентна) дозе КЛОПИКСОЛА ДЕПО (зуклопентиксола деканоата) (мг), вводимого внутримышечно каждые 4 недели.

Пациентам следует продолжать принимать КЛОПИКСОЛ перорально во время первой недели после первой инъекции, но с постепенным снижением дозы.

Переход с КЛОПИКСОЛА-АКУФАЗ на поддерживающее лечение КЛОПИКСОЛОМ ДЕПО:

200-400 мг (1-2 мл) КЛОПИКСОЛА ДЕПО следует вводить одновременно с заключительной инъекцией КЛОПИКСОЛА-АКУФАЗ (100 мг). Дозы для поддерживающего лечения приведены выше.

КЛОПИКСОЛ-АКУФАЗ и КЛОПИКСОЛ ДЕПО могут смешиваться в одном шприце и вводиться как одна инъекция.

Дети

КЛОПИКСОЛ ДЕПО не следует применять у детей в связи с недостаточным опытом клинического применения.

Пожилые пациенты

КЛОПИКСОЛ ДЕПО следует назначать пожилым пациентам с осторожностью.

Нарушение функции почек

Пациентам с нарушением функции почек лекарственное средство может назначаться в обычных дозах.

Нарушение функции печени

Пациентам с нарушением функции печени КЛОПИКСОЛ ДЕПО следует назначать с осторожностью. По возможности следует контролировать концентрацию лекарственного средства в сыворотке крови.

Продолжительность лечения

В зависимости от характера заболевания. Пациентам с хроническими психозами может потребоваться терапия в течение нескольких лет.

Способ применения

Внутримышечно. Если необходимый объем раствора превышает 2 мл, рекомендуется распределить инъекцию между 2 местами введения.

Побочное действие

Наиболее распространенные нежелательные реакции, которые могут встречаться у более 10% пациентов, – сухость во рту, сонливость, акатизия, гиперкинезия, гипокинезия.

Большинство нежелательных реакции являются дозозависимыми. Частота возникновения нежелательных реакции и их интенсивность наиболее выражены на ранних этапах лечения и снижаются по мере продолжения терапии.

Могут возникать двигательные расстройства, особенно на ранних стадиях лечения. В большинстве случаев эти нежелательные реакции успешно контролируются путем снижения дозы и/или применения противопаркинсонических средств. Однако рутинное использование противопаркинсонических средств для профилактики нежелательных реакции не рекомендуется. Они не облегчают проявлений поздней дискинезии и могут ухудшить их. Рекомендуется снижение дозы или, если возможно, прекращение терапии. При персистирующей акатизии могут помочь бензодиазепины или пропранолол.

Частота возникновения нежелательных реакции указана как: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), либо частота неизвестна (нельзя оценить на основании существующих данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: гиперчувствительность, анафилактические реакции.

Эндокринные нарушения

Редко: гиперпролактинемия.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: повышение аппетита, увеличение массы тела.

Нечасто: снижение аппетита, снижение массы тела.

Редко: гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия.

Психические нарушения

Часто: бессонница, депрессия, тревога, нервозность, необычные сновидения, агитация, снижение либидо.

Нечасто: апатия, кошмарные сновидения, повышение либидо, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: сонливость, акатизия, гиперкинезия, гипокинезия.

Часто: тремор, дистония, мышечный гипертонус, головокружение, головная боль, парестезии, нарушения внимания, амнезия, нарушения походки.

Нечасто: поздняя дискинезия, гиперрефлексия, дискинезия, паркинсонизм, обморок, атаксия, расстройства речи, гипотонус, судорожные расстройства, мигрень.

Очень редко: злокачественный нейролептический синдром.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нарушение аккомодации, нарушение зрения.

Нечасто: движение глазных яблок, мидриаз.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Часто: головокружение.

Нечасто: гиперракузия, шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Часто: тахикардия, сердцебиение.

Редко: удлинение интервала QT.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: снижение артериального давления, «приливы».

Очень редко: венозная тромбоэмболия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: заложенность носа, одышка.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: сухость во рту.

Часто: повышенное слюноотделение, запор, рвота, диспепсия, диарея.

Нечасто: боль в животе, тошнота, метеоризм.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: изменение лабораторных показателей функции печени.

Очень редко: холестатический гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: гипергидроз, зуд.

Нечасто: сыпь, фотосенсибилизация, нарушение пигментации, себорея, дерматит, пурпура.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: миалгия.

Нечасто: мышечная ригидность, тризм, кривошея.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: нарушение мочеиспускания, задержка мочи, полиурия.

Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния

Частота неизвестна: синдром «отмены» у новорожденных.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: нарушения эякуляции, эректильная дисфункция, аноргазмия (у женщин), вульвовагинальная сухость.

Редко: гинекомастия, галакторея, аменорея, приапизм.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: астения, утомляемость, дискомфорт, боли.

Нечасто: жажда, гипотермия, пирексия, реакция в месте инъекции.

При приеме зуклопентиксола, как и при приеме других антипсихотических средств, наблюдались редкие случаи удлинения интервала QT, желудочковых аритмии (фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия), пируэтной желудочковой тахикардии (torsade de pointes) и внезапной смерти.

Резкое прекращение приема зуклопентиксола может привести к развитию синдрома «отмены». Наиболее частые симптомы – тошнота, рвота, анорексия, диарея, ринорея, потоотделение, миалгии, парестезии, бессонница, нервозность, тревога и агитация. Пациенты могут также испытывать головокружение, ощущения тепла/холода и тремор. Симптомы, как правило, начинаются в течение 1-4 дней после прекращения приема лекарственного средства и уменьшаются в течение 1-2 недель.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, указанным в разделе «Состав».

Угнетение ЦНС независимо от причины (например, интоксикация алкоголем, барбитуратами или опиатами), сосудистый коллапс, кома.

Передозировка

В связи со способом применения симптомы передозировки маловероятны.

Симптомы

Сонливость, кома, экстрапирамидные симптомы (двигательные расстройства), судороги, шок, гипертермия/гипотермия.

При передозировке зуклопентиксола у пациентов, одновременно принимающих препараты, оказывающие влияние на сердечную деятельность, сообщалось о развитии изменений на ЭКГ, удлинении интервала QT, пируэтной желудочковой тахикардии, случаях остановки сердца и желудочковых аритмиях.

Лечение

Симптоматическое и поддерживающее. Должны быть приняты меры, направленные на поддержание деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Не следует использовать эпинефрин (адреналин), т.к. это может привести к последующему понижению артериального давления. Судороги можно купировать диазепамом, а двигательные расстройства – бипериденом.

Меры предосторожности

Злокачественный нейролептический синдром

При приеме антипсихотических средств сообщалось о случаях развития злокачественного нейролептического синдрома со следующими симптомами: гипертермия, мышечная ригидность, дисфункция вегетативной нервной системы, нарушение сознания и повышенное содержание креатинфосфокиназы в сыворотке крови.

Риск может быть выше при приеме сильнодействующего средства.

Среди случаев с летальным исходом больше всего пациентов с имеющимся органическим мозговым синдромом, задержкой умственного развития и злоупотребляющих опиатами или алкоголем.

Лечение: прекращение приема антипсихотических средств, симптоматическое и общее поддерживающее стационарное лечение.

Симптомы могут сохраняться в течение недели после прекращения приема пероральных антипсихотиков или немного дольше, если они вызваны лекарственной формой с модифицированным высвобождением.

Зуклопентиксол должен применяться с осторожностью у пациентов с органическим мозговым синдромом, судорожными расстройствами и тяжелым заболеванием печени.

Может измениться реакция на глюкозу и инсулин, поэтому пациентам с сахарным диабетом может потребоваться коррекция доз гипогликемических препаратов.

Чтобы принять решение о возможности уменьшения поддерживающей дозы при длительной терапии, особенно максимальными суточными дозами, необходимо проводить регулярный контроль состояния пациентов.

Зуклопентиксол может вызвать удлинение интервала QT. Постоянно удлиненные интервалы QT могут повысить риск возникновения злокачественных аритмий.

Поэтому зуклопентиксол следует применять с осторожностью у пациентов с гипокалиемией, гипомагниемией; пациентов, генетически предрасположенных к развитию аритмии; пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, например, удлинением интервала QT, выраженной брадикардией (<50 ударов/минута), недавно перенесенным инфарктом миокарда, декомпенсированной сердечной недостаточностью или сердечной аритмией.

Следует избегать одновременного применения других антипсихотических средств.

Сообщалось о развитии венозной тромбоземболии на фоне приема антипсихотических средств. В связи с тем, что пациенты, находящиеся на лечении антипсихотическими средствами, часто входят в группу риска развития венозной тромбоземболии, до начала и во время лечения зуклопентиксолом необходимо определить факторы риска развития венозной тромбоземболии и принять профилактические меры.

При применении антипсихотических средств, в том числе зуклопентиксола деканоата, зарегистрированы случаи лейкопении, нейтропении и агранулоцитоза. Депо формы антипсихотических средств длительного действия следует применять с осторожностью в комбинации с другими лекарственными средствами, обладающими миелодепрессивным действием в связи с тем, что в случае необходимости данные лекарственные средства не могут быть быстро выведены из организма.

Пожилые пациенты

Цереброваскулярные нежелательные реакции

У пациентов с риском развития инсульта зуклопентиксол следует применять с осторожностью.

В ходе рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований при применении некоторых атипичных антипсихотических препаратов у пациентов с деменцией наблюдалось 3-кратное увеличение риска возникновения цереброваскулярных нежелательных реакций. Механизм такого повышения риска неизвестен. Нельзя исключать повышение риска и при применении других антипсихотических средств у других групп пациентов.

Повышенный уровень смертности у пожилых пациентов с деменцией

Данные двух больших наблюдательных исследований показали, что у пожилых пациентов с деменцией, принимавших антипсихотические средства, отмечалось незначительное повышение риска смерти, по сравнению с пациентами, не принимавшими антипсихотики. Достаточных данных для точной оценки величины риска и причин его повышения нет.

Зуклопентиксол не зарегистрирован для лечения поведенческих расстройств у пожилых пациентов с деменцией.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Во время беременности КЛОПИКСОЛ ДЕПО следует применять только в случае крайней необходимости.

У новорожденных, чьи матери принимали антипсихотические средства (в т.ч. КЛОПИКСОЛ ДЕПО) во время третьего триместра беременности могут

наблюдаться признаки нежелательных реакций, включая экстрапирамидные симптомы и/или синдром «отмены», которые после рождения могут варьироваться по тяжести и продолжительности. Зарегистрированы случаи ажитации, гипертонии, гипотонии, тремора, сонливости, угнетения дыхания и трудности с кормлением. Таким образом, за новорожденными должно вестись тщательное наблюдение.

В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность.

Период грудного вскармливания

Во время кормления грудью КЛОПИКСОЛ ДЕПО может применяться, только если это признано клинически необходимым. В этом случае рекомендуется наблюдать за состоянием новорожденного, особенно в первые 4 недели после рождения.

КЛОПИКСОЛ ДЕПО выделяется с грудным молоком в таких небольших концентрациях, что не может оказывать терапевтическое воздействие на новорожденных.

Доза, усваиваемая ребенком, составляет менее 1% дозы, принимаемой матерью, относительно массы тела.

Фертильность

У человека зарегистрированы сообщения о следующих нежелательных явлениях: гиперпролактинемия, галакторея, аменорея, эректильная дисфункция и недостаточность эякуляции. Эти явления могут оказать негативное влияние на половую функцию и фертильность у женщин и/или мужчин.

При развитии клинически значимой гиперпролактинемии, галактореи, аменореи или сексуальной дисфункции рекомендуется уменьшить дозу (если это возможно) или прекратить прием препарата. Данные эффекты являются обратимыми при прекращении приема препарата.

Введение зуклопентиксола самцам и самкам крыс ассоциировалось с незначительной задержкой в спаривании. В эксперименте, в котором зуклопентиксол вводили с питанием, было отмечено нарушение активности при спаривании и уменьшение частоты оплодотворения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

КЛОПИКСОЛ ДЕПО может оказывать небольшое или умеренное воздействие на способность управлять транспортными средствами или механизмами, особенно в начале лечения или при увеличении дозы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Зуклопентиксол может усилить седативное действие алкоголя, действие барбитуратов и других угнетающих ЦНС веществ.

Антипсихотические средства могут усиливать или ослаблять эффект антигипертензивных средств. Антигипертензивное действие гуанетидина и аналогично действующих препаратов снижается.

Одновременное применение антипсихотических средств и лития повышает риск нейротоксичности.

4714 - 2019

Трициклические антидепрессанты и антипсихотики взаимно ингибируют метаболизм друг друга.

Зуклопентиксол может снижать эффективность леводопы и действие адренергических препаратов.

Одновременное применение с метоклопрамидом и пиперазином увеличивает риск развития экстрапирамидных нарушений.

Поскольку зуклопентиксол частично метаболизируется изоферментом CYP2D6, то одновременный прием с препаратами, ингибирующими этот изофермент, может привести к снижению клиренса зуклопентиксола.

Совместный приём со следующими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, не рекомендуется.

Соответствующие классы лекарственных средств включают:

- антиаритмические лекарственные средства IA и III класса, (например, хинидин, амиодарон, соталол),
- некоторые антипсихотические лекарственные средства (например, тиоридазин),
- некоторые антибиотики-макролиды (например, эритромицин),
- некоторые антигистаминные препараты (например, терфенадин, астемизол),
- некоторые антибиотики хинолонового ряда (например, моксифлоксацин).

Данный перечень неполный, также следует избегать одновременного применения других лекарственных средств, которые могут вызвать существенное удлинение интервала QT (такие как цизаприд, литий).

Следует с осторожностью применять одновременно лекарственные средства, вызывающие электролитные нарушения, такие как тиазидные диуретики (гипокалиемия), и способные повысить концентрацию зуклопентиксола в плазме крови, из-за возможного увеличения риска удлинения интервала QT и развития злокачественной аритмии.

Форма выпуска

Раствор для внутримышечного введения (масляный) 200 мг/мл.

Упаковка

По 1 мл в ампулу из бесцветного стекла типа 1 (Евр. Ф.). 1 ампула с инструкцией по применению в картонной пачке с перфорированным контролем первого вскрытия (язычком для вскрытия) на подложке из картона, приклеенной ко дну пачки.

На ампулу нанесена красная точка, указывающая место разлома.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке с целью защиты от света.

Хранить в недоступных для детей местах.

Срок хранения

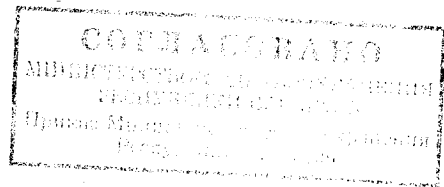
3 года.

Не использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

НД РБ

4714 - 2019



По рецепту врача.

Название и адрес производителя

Х. Лундбек А/О
Оттилиавай 9,
2500 Вальбю,
Дания.

Агентство в РБ

г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402.

Тел.: (+375 17) 242 16 33, факс: (+375 17) 242 16 40.