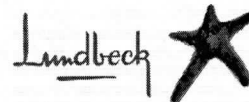


КЛОПИКСОЛ
(зуклопентиксол)



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата
КЛОПИКСОЛ

Регистрационный номер:

Торговое название: КЛОПИКСОЛ

Международное непатентованное название: зуклопентиксол.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Активное вещество: зуклопентиксола дигидрохлорид 2,364 мг или 11,82 мг, что соответствует 2 мг или 10 мг зуклопентиксола.

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, коповидон, глицерол 85%, тальк, гидрогенизированное касторовое масло, магния стеарат.

Оболочка:

таблетки 2 мг: Опадрай розовый 02F240015 (гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172));

таблетки 10 мг: Опадрай красный 02F250002 (гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172)).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-розового цвета.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розовато-коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антипсихотические средства. Производные тиоксанта.

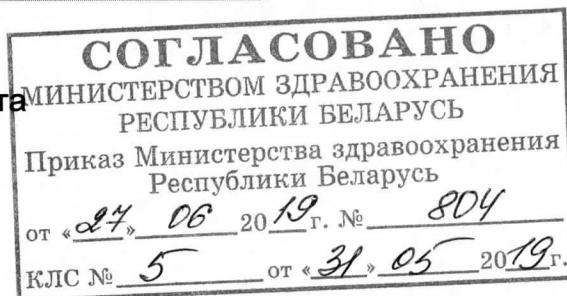
Код АТХ: N05AF05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Зуклопентиксол является антипсихотическим средством, производным тиоксанта. Антипсихотическое действие этих лекарственных средств связано с блокадой дофаминовых рецепторов, а также, возможно, блокадой 5-HT рецепторов.

In vitro зуклопентиксол обладает высоким сродством к дофаминовым рецепторам D₁ и D₂, α₁-адренорецепторам и 5-HT₂ 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.

Ингибирование двигательной активности и увеличение времени сна, вызываемые алкоголем и барбитуратами у мышей, свидетельствуют о седативном эффекте при клиническом применении.

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

В клинической практике Клопиксол назначается для лечения острых и хронических психозов.

Помимо значительного ослабления или полного устранения галлюцинаций, бреда и расстройства мышления, зуклопентиксол также оказывает выраженное действие на сопутствующие симптомы – враждебность, подозрительность, агитацию и агрессивность.

Зуклопентиксол оказывает преходящий, дозозависимый седативный эффект. Развитие седативного эффекта в начале терапии обычно является преимуществом при лечении острых психозов.

Толерантность к неспецифическому седативному эффекту препарата развивается быстро.

Фармакокинетика

Абсорбция

Максимальная концентрация (T_{max}) зуклопентиксола в сыворотке крови после перорального приема достигается примерно через 4 часа. Биодоступность зуклопентиксола при пероральном приеме составляет около 44%.

Распределение

Кажущийся объем распределения (V_d)_β 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.

Элиминация

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 почками в неизменном 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. После приема 20 мг зуклопентиксола один раз в сутки C_{min} концентрация составляет около 25 нмоль/л.

Пожилые пациенты

Фармакокинетические параметры в основном не зависят от возраста пациента.

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 со сниженной функцией печени не изучалась.

Показания к применению

Психотические расстройства за исключением депрессий.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Острый приступ шизофрении, другие психотические расстройства, острый приступ тяжелой тревоги и мания

10-50 мг/сутки. При средних и тяжелых психотических расстройствах начальная доза в 20 мг/сутки может при необходимости увеличиваться на 10-20 мг/сутки через 2-3 дня. В некоторых случаях может потребоваться суточная доза до 75 мг.

Таблетки 2 мг предназначены для доз менее 10 мг/сутки.

Хроническая шизофрения и другие хронические психотические расстройства

Поддерживающая доза 20-40 мг/сутки.

Пожилые пациенты

2-6 мг/сутки, при необходимости доза может увеличиваться до 10-20 мг/сутки.

Дети

Клопиксол таблетки не следует применять у детей в связи с недостаточным опытом клинического применения.

Нарушение функции почек

Пациентам с нарушением функции почек Клопиксол может назначаться в обычных дозах.

Нарушение функции печени

Клопиксол следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени. По возможности следует контролировать концентрацию лекарственного средства в сыворотке крови.

Побочное действие

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

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

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

Частота возникновения нежелательных реакций 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: гиперacusия, 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.

При приеме зуклопентиксола, как и при приеме других антипсихотических средств, наблюдались следующие 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

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.

Наибольшая суточная пероральная доза зуклопентиксола, принятая в клинических исследованиях, составляла 450 мг.

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.

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.

Пожилые пациенты

Цереброваскулярные побочные реакции

У пациентов с риском развития инсульта следует применять зуклопентиксол 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 побочных 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.

Вспомогательные вещества

Таблетки содержат лактозы моногидрат. Пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа, нарушением абсорбции глюкозы и галактозы не следует принимать данное лекарственное средство.

Таблетки содержат гидрогенизированное касторовое масло, что может вызвать расстройство желудка и диарею.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Во время беременности следует избегать применения лекарственного средства, если это возможно

У новорожденных, чьи матери принимали антипсихотические средства (в т.ч. зуклопентиксол) 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 грудного вскармливания Клопиксол может применяться, только если это признано клинически необходимым. В этом случае рекомендуется наблюдать за состоянием новорожденного, особенно в первые 4 недели после рождения. Клопиксол выделяется с грудным молоком в таких небольших концентрациях, что не может оказывать терапевтическое воздействие на новорожденных. Доза, усваиваемая ребенком, составляет около 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 пищей, было отмечено нарушение активности при спаривании и уменьшение частоты оплодотворения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Клопиксол может оказывать небольшое или умеренное воздействие на способность управлять транспортными средствами и 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.

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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг или 10 мг.

7413 - 2019

Упаковка

По 50 таблеток в пластиковый контейнер объемом 60 мл с завинчивающейся крышкой, включающей влагопоглотитель, состоящий из белого геля, контролем первого вскрытия, и защитой от вскрытия детьми. На крышку методом тиснения нанесена схема вскрытия контейнера. Контейнер с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C.
Хранить в недоступных для детей местах.

Срок годности

2 года.
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Название и адрес производителя

Х. Лундбек A/O
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.