

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

КЛОПКСОЛ ДЕПО (CLOPIXOL® DEPO)

Склад:

діюча речовина: zucloperithiol;

1 мл розчину містить зуклопентиксолу деканоату 200 мг;

допоміжні речовини: тригліцериди середнього ланцюга.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, жовтуватого кольору олійний розчин, практично вільний від механічних включень.

Фармакотерапевтична група. Психолептичні засоби. Похідні тіоксантену.

Код АТХ N05A F05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Зуклопентиксол є нейролептиком з групи тіоксантену.

Антипсихотичний ефект нейролептиків пов'язують із блокадою дофамінових рецепторів, а також можливим залученням блокади 5HT-рецепторів. *In vitro* зуклопентиксол має високу спорідненість до обох дофамінових D₁- і D₂-рецепторів, α₁-адренорецепторів і

5HT₂-рецепторів, але не має спорідненості до холінергічних мускаринових рецепторів. Він має слабку спорідненість до гістамінових (H₁) рецепторів і не має блокуючої дії на

α₂-адренорецептори.

Як і більшість інших нейролептиків, зуклопентиксол підвищує сироватковий рівень пролактину.

Терапевтична дія депонованих форм є більш пролонгованою порівнянно з дією таблеток.

Специфічна гальмуюча дія зуклопентиксолу деканоату зумовлює його застосування при лікуванні психотичних пацієнтів із симптомами збудження, неспокою, ворожості та агресивності.

Зуклопентиксолу деканоат чинить транзиторний дозозалежний седативний ефект. Однак, якщо пацієнт змінює підтримуючу терапію на зуклопентиксолу деканоат з перорального зуклопентиксолу або з ін'єкцій зуклопентиксолу ацетату, ризик седації знижений.

Толерантність до неспецифічного седативного ефекту розвивається швидко.

Зуклопентиксолу деканоат забезпечує можливість безперервного лікування, що надзвичайно важливо для пацієнтів, які не виконують призначення лікаря.

Зуклопентиксолу деканоат запобігає розвитку частих рецидивів, які пов'язують із перериванням пацієнтами застосування пероральних лікарських засобів.

Фармакокінетика.

Після введення зуклопентиксолу деканоат зазнає ферментативного розщеплення на активний компонент зуклопентиксол і деканову кислоту. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається в кінці першого тижня після ін'єкції. Період напіввиведення після внутрішньом'язової ін'єкції – 3 тижні (відображає вивільнення з депо), рівноважні концентрації встановлюються при повторному застосуванні протягом 3 місяців. Період напіввиведення (T_{1/2β}) зуклопентиксолу становить приблизно 20 годин, системний кліренс (Cl_s) – приблизно 0,86 л/хв. Зв'язування з протеїнами плазми – приблизно 98-99 %.

Зуклопентиксол у незначних кількостях проникає через плацентарний бар'єр і у невеликих кількостях – у грудне молоко. Метаболіти не мають нейрорептичної активності та виводяться головним чином з калом і частково – з сечею. Фармакокінетично доза зуклопентиксолу деканоату 200 мг 1 раз на 2 тижні або 400 мг 1 раз на 4 тижні еквівалентна щоденній пероральній дозі 25 мг Клопиксолу протягом 2 тижнів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Підтримуюча терапія шизофренії та інших психозів, особливо з такими симптомами як галюцинації, манії та порушення мислення зі збудженням, невгамовністю, ворожістю та агресивністю.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Циркуляторний колапс, пригнічення центральної нервової системи будь-якого походження (наприклад алкогольна, барбітуратна або опіїдна інтоксикація), кома.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, які потребують застережень при застосуванні

Зуклопентиксолу деканоат може посилювати седативну дію алкоголю, барбітуратів та інгібіторів центральної нервової системи.

Нейрорептики можуть посилювати або зменшувати ефект антигіпертензивних засобів; гіпотензивний ефект гуанетидину та аналогічно діючих засобів послаблюється.

Сумісне застосування нейрорептиків і літію підвищує ризик нейротоксичності.

Трициклічні антидепресанти та нейрорептики взаємно пригнічують метаболізм один одного.

Зуклопентиксолу деканоат може знижувати ефективність леводопи та адренергічних засобів, а комбінація з метоклопрамідом і піперазином підвищує ризик розвитку екстрапірамідних симптомів.

Оскільки зуклопентиксол частково метаболізується CYP2D6, сумісне застосування препаратів, здатних пригнічувати цей фермент, може гальмувати виведення зуклопентиксолу.

Збільшення інтервалу QT, пов'язане із застосуванням антипсихотичних засобів, може загостритися під час сумісного застосування з іншими засобами, здатними значно подовжувати QT-інтервал. Слід уникати комбінації таких засобів. Відповідно, класи включають:

- Клас Ia і III антиаритмічних засобів (наприклад хінідин, аміодарон, соталол, дофетилід).
- Деякі антипсихотичні засоби (наприклад тіорідазин).
- Деякі антибіотики-макроліди (наприклад еритроміцин).
- Деякі антигістамінні засоби (наприклад терфенадин, астемізол).
- Деякі антибіотики-хінолони (наприклад гатифлоксацин, моксифлоксацин).

Перелік, наведений вище, неповний, слід уникати комбінації з іншими окремими препаратами, які здатні значно подовжувати QT-інтервал (наприклад цисаприд, літій).

Засоби, які змінюють електролітний баланс, наприклад тіазидні діуретики (гіпокаліємія), і засоби, які підвищують концентрацію зуклопентиксолу, також необхідно застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик пролонгації інтервалу QT і злякисних аритмій.

Особливості застосування.

Імовірність розвитку злякисного нейрорептичного синдрому (гіпертермія, м'язова ригідність, порушення свідомості, дисфункція вегетативної нервової системи) існує при застосуванні будь-якого нейрорептика. Ризик потенційно вищий при застосуванні кількох засобів. Летальні випадки виникають переважно у пацієнтів із наявним органічним синдромом, розумовою загальмованістю, зловживанням опіатами та алкоголем.

Лікування: припинення застосування нейролептиків, симптоматичні та загальні підтримуючі заходи. Можна застосовувати дантролен і бромокриптин.

Симптоми можуть існувати протягом тижня або більше після припинення прийому пероральних форм та дещо довше після застосування депонованих форм препаратів. Як і інші нейролептики, зуклопентиксолу деканоат слід застосовувати з обережністю при лікуванні пацієнтів з органічним мозковим синдромом, судомами та прогресуючим захворюванням печінки.

Як і інші антипсихотичні препарати, зуклопентиксолу деканоат може змінювати потребу в інсуліні та толерантність до глюкози, що потребує корекції антидіабетичної терапії у хворих на діабет.

Протягом підтримуючої терапії, особливо при застосуванні високих доз слід ретельно контролювати стан пацієнтів і періодично оцінювати можливість зменшення підтримуючої дози.

Як інші засоби, що належать до терапевтичного класу антипсихотиків, зуклопентиксолу деканоат може призвести до подовження інтервалу QT. Існуюча пролонгація інтервалу QT може підвищити ризик зловласних аритмій. Тому зуклопентиксолу деканоат необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з підозрою на гіпокаліємію, гіпомагніємію або з генетичною схильністю до таких станів, а також пацієнтам із серцево-судинними хворобами в анамнезі, наприклад подовженим інтервалом QT, значною брадикардією (<50 уд/хв), нещодавнім інфарктом міокарда, некомпенсованою серцевою недостатністю або серцевою аритмією. Слід уникати одночасного лікування з іншими антипсихотиками.

При застосуванні антипсихотичних засобів повідомлялося про випадки венозного тромбоемболізму (VTE). Оскільки пацієнти, які застосовують антипсихотичні засоби, часто мають набуті фактори ризику VTE, всі імовірні фактори ризику VTE необхідно ідентифікувати до початку та протягом лікування зуклопентиксолу деканоатом та вжити профілактичних заходів.

При застосуванні деяких атипичних антипсихотичних препаратів у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях серед груп пацієнтів із деменцією спостерігали підвищення ризику цереброваскулярних порушень приблизно втричі. Механізм цього підвищеного ризику невідомий. Підвищений ризик не може бути виключений для інших антипсихотиків та інших популяцій пацієнтів. Зуклопентиксолу деканоат необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з факторами ризику інсульту.

Дані клінічних досліджень свідчать, що пацієнти літнього віку з деменцією, які застосовують антипсихотичні засоби, мають дещо вищий ризик летального наслідку, ніж пацієнти, які не застосовують ці засоби. Даних для точного визначення цього ризику недостатньо, і причина підвищеного ризику невідома.

Зуклопентиксолу деканоат не призначений для лікування поведінкових розладів, пов'язаних із деменцією.

При застосуванні антипсихотичних засобів, у т.ч. зуклопентиксолу деканоату, повідомлялися випадки лейкопенії, нейтропенії та агранулоцитозу. Депоновані форми антипсихотичних засобів тривалої дії слід обережно застосовувати у комбінації з іншими засобами, яким властивий мієлосупресивний потенціал, оскільки ці форми не можуть бути швидко виведені з організму в умовах такої необхідності.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Зуклопентиксолу деканоат не призначати у період вагітності, якщо тільки очікувана користь для пацієнтки не перевищує теоретичного ризику для плода.

Новонароджені, матері яких приймали антипсихотичні засоби (у т.ч. зуклопентиксолу деканоат) в останньому триместрі вагітності, можуть мати ризик побічних явищ, у т.ч. екстрапірамідні симптоми або симптоми відміни, які можуть різнитися за тяжкістю та тривалістю після пологів. Повідомлялося про випадки збудливості, гіпертонії, гіпотонії, тремору, сонливості, респіраторного дистресу або труднощів з вигодовуванням. Отже, новонароджені потребують ретельного догляду.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

Препарат виявляється у грудному молоці в низьких концентраціях, його вплив на немовля при застосуванні терапевтичних доз є малоймовірним. Доза, яку отримує немовля з молоком, становить приблизно 1 % від материнської щоденної дози, зв'язаної з масою тіла. Грудне годування може тривати у період лікування зуклопентиксолу деканоатом, якщо це є клінічно важливим, але рекомендується нагляд лікаря за немовлям, особливо у перші чотири тижні після народження.

Фертильність

Повідомлялися випадки гіперпролактинемії, галактореї, аменореї, зниження лібідо, еректильної дисфункції та відсутності еякуляції (див. розділ «Побічні реакції»). Такі випадки можуть негативно впливати на статеву функцію жінок та/або чоловіків та фертильність.

Якщо можливо, слід зменшити дозу або відмінити засіб при розвитку клінічно значної гіперпролактинемії, галактореї, аменореї або статевої дисфункції. Ці розлади минають після припинення застосування препарату.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Клопиксол Депо є седативним засобом. Пацієнти, яким призначені психотропні лікарські засоби, можуть відчувати деяке зниження загальної уваги та концентрації. Їх необхідно попередити про можливість впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Дози препарату та інтервал між ін'єкціями визначати індивідуально, відповідно до стану пацієнта з метою досягнення максимального стримування психотичних симптомів з мінімумом небажаних ефектів.

Клопиксол Депо вводити внутрішньом'язово у верхній зовнішній квадрант сідниці.

Ін'єкції не спричиняють подразнень у місці введення, незначно ушкоджуючи м'язову тканину. Зуклопентиксолу деканоат можна змішувати з зуклопентиксолу ацетатом, який містить таку ж олію *Viscoleo* (ко-ін'єкція).

При підтримуючому лікуванні діапазон дозувань зазвичай становить 200-400 мг (1-2 мл) кожні 2-4 тижні. Деяким пацієнтам можуть бути необхідними більш високі дози або коротші інтервали між ін'єкціями. Ін'єкції об'ємом понад 2 мл слід розподілити між двома місцями введення.

При переході з лікування пероральним зуклопентиксолу ацетатом або зуклопентиксолу деканоатом слід керуватися нижчезазначеною схемою.

1) Перехід із перорального зуклопентиксолу на зуклопентиксолу деканоат.

Пероральна добова доза (мг) $\times 8$ = доза зуклопентиксолу деканоату (мг) кожні 2 тижні.

Пероральна добова доза (мг) $\times 16$ = доза зуклопентиксолу деканоату (мг) кожні 4 тижні.

Пацієнтам слід продовжувати застосовувати зуклопентиксол перорально протягом першого тижня після першої ін'єкції, але у зменшеній дозі.

2) Перехід із зуклопентиксолу ацетату на зуклопентиксолу деканоат.

Одночасно з останньою ін'єкцією зуклопентиксолу ацетату (100 мг) слід призначати зуклопентиксолу деканоат внутрішньом'язово 200-400 мг (1-2 мл). Повторні ін'єкції зуклопентиксолу деканоату проводити 1 раз на 2 тижні. При необхідності можуть бути призначені більш високі дози або коротші інтервали між ін'єкціями.

При переході з лікування іншими депонованими формами на 200 мг зуклопентиксолу деканоату слід керуватись еквівалентними співвідношеннями з 25 мг флуфеназину деканоату, 40 мг циз(Z)-флюпентиксолу деканоату або 50 мг галоперидолу деканоату.

Дози зуклопентиксолу деканоату та інтервали між ін'єкціями слід встановлювати відповідно до реакції пацієнта.

Пацієнти літнього віку. Необхідно призначати нижні терапевтичні дози.

Порушення функцій нирок. Пацієнтам із порушеннями функцій нирок препарат призначати у звичайних дозах.

Порушення функцій печінки. Рекомендується обережне добирання дози, та, якщо можливо, визначення рівня препарату у сироватці крові.

Діти.

Не рекомендується застосування дітям через відсутність клінічних даних.

Передозування.

Завдяки лікарській формі випадки передозування малоімовірні.

Симптоми: сонливість, кома, екстрапірамідні симптоми, судоми, шок, гіпо- або гіпертермія.

При одночасному передозуванні разом із засобами, здатними впливати на серцеву діяльність, траплялись випадки змін на ЕКГ, пролонгації QT, torsade de pointes шлуночкової аритмії, зупинки серця.

Лікування: симптоматичне та підтримуюче. Слід вжити заходів для підтримання діяльності дихальної та серцево-судинної систем. Внутрішньовенно крапельно повинен бути використаний норадреналін, якщо пацієнт знаходиться у стані шоку. Не слід застосовувати адреналін, оскільки це може призвести до подальшого зниження артеріального тиску. Ажитацію, збудження або судоми можна купірувати бензодіазепінами завдяки седації, а екстрапірамідні симптоми – антихолінергічним антипаркінсонічним засобом.

Побічні реакції.

Небажані ефекти у більшості випадків є дозозалежними. Їх частота і тяжкість більш виражені на початку терапії та зменшуються при подальшому лікуванні.

Можливий розвиток екстрапірамідних симптомів, особливо у перші кілька днів після ін'єкції та у початковій фазі терапії. У більшості випадків вони коригуються зниженням дозувань і/або протипаркінсонічними препаратами. Регулярне профілактичне застосування останніх не рекомендується. Протипаркінсонічні препарати не полегшують пізню дискінезію, а можуть посилити. Рекомендується зниження дози або, якщо можливо, припинення лікування зуклопентиксоллом. У випадках спійкої акатизії рекомендується застосування бензодіазепіну або пропранололу.

Частота побічних реакцій, наведених нижче у таблиці, визначається як:

дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкісні ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідкісні ($< 1/10000$) або невідомі.

Серцеві розлади	Часто	Тахікардія, посилене серцебиття.
	Рідкісні	Подовження інтервалу QT на ЕКГ.
Розлади системи крові та лімфатичної системи	Рідкісні	Тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, агранулоцитоз.
Розлади нервової системи	Дуже часто	Сонливість, акатизія, гіперкінезія, гіпокінезія.
	Часто	Тремор, дистонія, гіпертонус, запаморочення, головний біль, парестезія, порушення уваги, амнезія, порушення ходи.
	Нечасто	Пізня дискінезія, гіперрефлексія, дискінезія, паркінсонізм, синкопе, атаксія, розлади мовлення, гіпотонус, судоми, мігрень.
	Дуже рідкісні	Злоякісний нейролептичний синдром.
Зорові порушення	Часто	Порушення акомодатії, зору.

Розлади слуху та лабіринту	Нечасто	Рухи очей, мідріаз.
	Часто	Запаморочення.
	Нечасто	Гіперчутливість, дзвін у вухах.
Розлади дихання, грудної клітки та середостіння	Часто	Закладення носу, задишка.
Шлунково-кишкові порушення	Дуже часто	Сухість у роті.
	Часто	Гіперсекреція слини, запор, блювання, диспепсія, діарея.
	Нечасто	Абдомінальний біль, нудота, метеоризм.
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів	Часто	Розлади сечовипускання, затримка сечі, поліурія.
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Гіпергідроз, свербіж.
	Нечасто	Висип, реакції фоточутливості, порушення пігментації, себорея, дерматит, пурпура.
Скелетно-м'язові порушення	Часто	Міалгія.
	Нечасто	М'язова ригідність, тризм, кривошия.
Ендокринні розлади	Рідкісні	Гіперпролактинемія.
Розлади метаболізму	Часто	Посилений апетит, збільшення маси тіла.
	Нечасто	Знижений апетит, зниження маси тіла.
	Рідкісні	Гіперглікемія, порушення толерантності до глюкози, гіперліпідемія.
Судинні розлади	Нечасто	Артеріальна гіпотензія, припливи.
	Дуже рідкісні	Венозний тромбоемболізм.
Загальні розлади та порушення в місці введення	Часто	Астенія, втома, нездужання, біль.
	Нечасто	Спрага, реакція у місці ін'єкції, гіпотермія, пірексія.
Розлади імунної системи	Рідкісні	Гіперчутливість, анафілактична реакція.
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Нечасто	Порушення функціональних тестів.
	Дуже рідкісні	Холестатичний гепатит, жовтяниця.
Порушення репродуктивної системи та молочних залоз	Нечасто	Відсутність еякуляції, еректильна дисфункція, оргастичні розлади у жінок, сухість вульвовагінальної ділянки.
	Рідкісні	Гінекомастія, галакторея, аменорея, пріапізм.
Психічні розлади	Часто	Безсоння, депресія, тривожність, нервозність, порушені сновидіння, зниження лібідо.
	Нечасто	Апатія, кошмари, посилене лібідо, сплутаність свідомості.
Вагітність, пологи, перинатальний період	Невідомі	Синдром відміни у новонароджених.

Існують повідомлення про рідкісні випадки пролонгації QT, шлуночкових аритмій – фібриляції шлуночків, шлуночкової тахікардії, torsade de pointes і раптового летального наслідку при застосуванні лікарських засобів, що належать до терапевтичного класу антипсихотичних засобів, у тому числі зуклопентиксолу деканоату.

Раптове припинення застосування зуклопентиксолу деканоату може спричинити симптоми відміни, найчастішими з яких є нудота, блювання, анорексія, діарея, ринорея, пітливість, міалгії, парестезії, безсоння, неспокій, тривожність та збудження. Пацієнти також можуть відчувати запаморочення, перемінні відчуття тепла або холоду та тремор. Симптоми зазвичай виникають протягом 1-4 днів після припинення та зменшуються протягом 7-14 днів.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Зуклопентиксолу деканоат не можна змішувати з депонованими формами, які містять кунжутну олію, оскільки їх суміш змінює фармакокінетичні властивості цих засобів.

Упаковка. 10 ампул по 1 мл у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Х. Лундбек А/С (H. Lundbeck A/S).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Оттілавеї 9, 2500 Валбі, Данія (Ottiliavej 9, 2500 Valby, Denmark).