

ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
по медицинскому применению лекарственного средства
Хлорпротиксен

Торговое название: Хлорпротиксен.

Международное непатентованное название: Chlorprothixene.

Форма выпуска: таблетки покрытые оболочкой 15 мг, 25 мг, 50 мг.

Описание: таблетки покрытые оболочкой коричневого цвета, круглые, с двояковыпуклой поверхностью. На поперечном разрезе видно ядро почти белого цвета.

Состав: одна таблетка содержит: *действующего вещества:* хлорпротиксена гидрохлорида - 15 мг, 25 мг или 50 мг; *вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, пудра сахарная, тальк, кальция стеарат, лактозы моногидрат, Опадрай II (коричневый) (в т.ч. спирт поливиниловый частично гидролизованный, тальк, макрогол 3350, титана диоксид Е 171, железа оксид желтый Е 172, железа оксид красный Е 172, железа оксид черный Е 172, индигокармин Е 132).

Фармакотерапевтическая группа: антипсихотические средства. Производные тиоксантена.

Код АТХ: N05AF03.

Фармакологические свойства

Хлорпротиксен является антипсихотическим средством группы тиоксантенов.

Антипсихотическое действие этих лекарственных средств связывают с блокадой дофаминовых рецепторов, а также, возможно, блокадой 5-НТ рецепторов (5-гидрокситриптамин, серотонин). In vivo хлорпротиксен обладает

высоким сродством к дофаминовым рецепторам D_1 и D_2 . Хлорпротиксен также обладает высоким сродством к 5-HT_2 рецепторам и α_1 -адренорецепторам, в чем схож с высокодозированными фенотиазинами, левомепромазином, хлорпромазином и тиоридазином, а также атипичным антипсихотиком клозапином. Было продемонстрировано, что хлорпротиксен обладает сродством к гистаминовым (H_1) рецепторам на уровне дифенгидрамина. Кроме того, хлорпротиксен обладает сродством к холинергическим мускариновым рецепторам. Профиль рецепторного связывания хлорпротиксена очень сходен с таковым у клозапина, однако хлорпротиксен обладает примерно в 10 раз более высоким сродством к дофаминовым рецепторам.

Во всех исследованиях поведенческими моделями для антипсихотической активности (блокирование дофаминовых рецепторов) хлорпротиксен продемонстрировал выраженное антипсихотическое действие. Было продемонстрировано соотношение между двумя моделями *in vivo*, сродством к дофаминовым рецепторам D_2 *in vitro* и средней суточной пероральной дозой антипсихотика.

В клиническом применении хлорпротиксен является высокодозированным седативным антипсихотическим средством широкого спектра, который применяется для лечения психотических расстройств за исключением депрессий.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Хлорпротиксен уменьшает выраженность либо устраняет тревогу, обсессии, психомоторное возбуждение, беспокойство, бессонницу, а также галлюцинации, бред и другие психотические симптомы.

Очень низкая частота развития экстрапирамидных эффектов (около 1%) и поздней дискинезии (около 0,05%) (по данным 11 487 пациентов) свидетельствуют, что хлорпротиксен может с успехом использоваться для поддерживающей терапии пациентов с психотическими расстройствами. Низкие дозы хлорпротиксена обладают антидепрессивным эффектом, что делает полезным применение этого препарата при психических расстройствах, характеризующихся тревогой, депрессией и беспокойством. Также при терапии

хлорпротиксеном уменьшается выраженность ассоциированных психосоматических симптомов.

Хлорпротиксен не вызывает привыкания, зависимости или формирования толерантности. Кроме того, хлорпротиксен потенцирует действие анальгетиков, обладает собственным анальгезирующим эффектом, а также противозудным и противорвотным свойствами.

Фармакокинетика

Всасывание

Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 2 часа (от 0,5 до 6 часов) после перорального применения. Средняя биодоступность хлорпротиксена при пероральном приеме составляет около 12% (от 5 до 32%).

Распределение

Кажущийся объём распределения (V_d) составляет около 15,5 л/кг. Связывание с белками плазмы крови - более 99%.

Хлорпротиксен проникает через плацентарный барьер.

Метаболизм

Хлорпротиксен преимущественно метаболизируется путем сульфоксидирования и N-деметилования боковой цепи. Гидроксилирование кольца и N-окисление происходят в меньшей степени. Хлорпротиксен был обнаружен в желчи, что указывает на кишечно-печёночную рециркуляцию. Метаболиты не обладают антипсихотической активностью.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 15 часов (от 3 до 29 часов). Средний системный клиренс (Cl_s) - приблизительно 1,2 л/мин. Хлорпротиксен выводится почками и кишечником.

В небольших количествах выделяется с грудным молоком. Соотношение молоко/плазма крови у кормящих грудью женщин варьируется от 1,2 до 2,6.

Не было обнаружено различий концентраций в плазме крови или скорости выведения между контрольной группой и группой пациентов с алко-



лизмом, независимо от того были ли последние во время исследования трезвыми или под воздействием алкоголя.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Опыт применения недостаточен.

Нарушения функции печени

Опыт применения недостаточен.

Нарушения функции почек

Опыт применения недостаточен.

Показания к применению

Психотические расстройства за исключением депрессий.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу, другим тиоксантенам или любому из вспомогательных веществ.

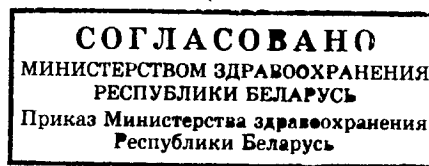
Угнетение ЦНС независимо от причины (например, интоксикация алкоголем, барбитуратами или опиатами), сосудистый коллапс, кома.

Хлорпротиксен может вызывать удлинение интервала QT. Длительное удлинение интервала QT может повысить риск злокачественной аритмии. Поэтому хлорпротиксен противопоказан пациентам с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе (например, выраженная брадикардия (< 50 ударов в минуту)), недавно перенесенным инфарктом миокарда, нелеченной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, аритмиями, при которых назначают антиаритмические средства IA и III классов), а также пациентам с желудочковой аритмией или пируэтной желудочковой тахикардией (torsade de pointes).

Хлорпротиксен противопоказан пациентам:

- с нескорректированной гипокалиемией,
- с нескорректированной гипомагниемией,
- с синдромом удлинения интервала QT,
- одновременно принимающим лекарственные средства, удлиняющие

интервал QT.



Способ применения и дозы

Взрослые

Психозы: 50-100 мг/сутки отдельными дозами. Доза может быть увеличена до 600 мг/сутки.

Поддерживающая доза: 100-200 мг/сутки отдельными дозами.

Дети и подростки

Хлорпротиксен не рекомендуется для применения у детей и подростков до 18 лет в связи с отсутствием достаточных контролируемых исследований.

Побочные действия

Наиболее распространенные побочные эффекты, которые могут встречаться у более 10 % пациентов – сухость во рту, повышенное слюноотделение, сонливость и головокружение.

Большинство побочных эффектов зависят от применяемой дозы препарата. Частота возникновения побочных эффектов и их тяжесть наиболее выражены в начале лечения и снижаются по мере продолжения терапии. Особенно в начале лечения могут наблюдаться двигательные нарушения. В большинстве случаев такие побочные эффекты устраняются с помощью снижения дозы и/или применения противопаркинсонических средств. Профилактическое применение противопаркинсонических средств не рекомендуется. Противопаркинсонические средства не помогают при поздних дискинезиях, наоборот – могут усилить симптомы. Рекомендуется снижение дозы или, если это возможно, прекращение лечения. При персистирующей акатизии могут помочь бензодиазепины или пропранолол.

Информация о частоте возникновения побочных эффектов представлена на основании данных литературы и спонтанных сообщений.

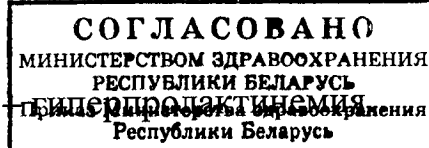
Частота указана как: очень часто (>1/10); часто (>1/100 и <1/10); нечасто (>1/1000 и <1/100); редко (>1/10000 и <1/1000); очень редко (< 1/10000); либо неизвестно (не может быть оценена на основании существующих данных).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, агранулоцитоз.

Со стороны иммунной системы: редко – гиперчувствительность, анафилактические реакции.

Со стороны эндокринной системы: редко – гиперпролактинемия



Со стороны обмена веществ и питания: часто – повышение аппетита, увеличение веса; нечасто – снижение аппетита, уменьшение веса; редко – гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе.

Нарушения психики: часто – бессонница, нервозность, агитация, снижение либидо.

Со стороны нервной системы: очень часто – сонливость, головокружение; часто – дистония, головная боль; нечасто – поздняя дискинезия, паркинсонизм, судороги, акатизия; очень редко – злокачественный нейролептический синдром.

Со стороны органа зрения: часто – нарушение аккомодации, нарушение зрения; нечасто – судорога взора.

Со стороны сердца: часто – тахикардия, сердцебиение; редко – удлинение интервала QT.

Со стороны сосудов: нечасто – гипотензия, приливы; очень редко – венозная тромбоэмболия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – одышка.

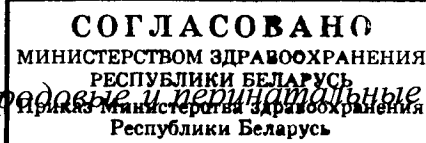
Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – сухость во рту, повышенное слюноотделение; часто – запор, диспепсия, тошнота; нечасто – рвота, диарея.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – изменение лабораторных показателей функции печени; очень редко – желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – гипергидроз; нечасто – сыпь, зуд, фотосенсибилизация, дерматит.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – миалгия; нечасто – мышечная ригидность.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – нарушение мочеиспускания, задержка мочи.



Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные осложнения: неизвестно - синдром «отмены» у новорожденных.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – нарушения эякуляции, эректильная дисфункция; редко – гинекомастия, галакторея, аменорея.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения, утомляемость.

При приеме Хлорпротиксена, как и при приеме других антипсихотических средств наблюдались следующие редкие побочные эффекты: удлинение интервала QT, желудочковые аритмии (фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия), пируэтная желудочковая тахикардия (torsade de pointes) и внезапная смерть.

При приеме антипсихотических средств сообщалось с неизвестной частотой о случаях приапизма, длительной и обычно болезненной пенильной эрекции, возможно приводящей к эректильной дисфункции.

Резкое прекращение приема Хлорпротиксена 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, нарушения температурного контроля тела и тремор. Симптомы, как правило, начинаются в течение 1-4 дней после отмены и уменьшаются в течение 1-2 недель.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Комбинации, требующие осторожности при применении

Хлорпротиксен может усилить седативное действие алкоголя, эффекты барбитуратов и других средств, угнетающих ЦНС.

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.

Хлорпротиксен может снижать эффективность леводопы и действие адренергических препаратов и усиливать действие антихолинергических средств.

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Антигистаминный эффект хлорпротииксена может подавлять или устранять реакцию алкоголь/дисульфирам.

Удлинение интервала QT, связанное с приемом антипсихотических средств, может усиливаться при одновременном приеме других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT.

Совместный прием со следующими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, противопоказан:

- 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, одновременное применение других лекарственных средств, которые могут вызвать существенное удлинение интервала QT (такие как цизаприд, литий), также противопоказано.

Следует избегать одновременного применения лекарственных средств, вызывающих электролитные нарушения таких как тиазидные диуретики, и способных повысить концентрацию хлорпротиксена в плазме крови из-за

возможного увеличения риска удлинения интервала QT и развития злокачественной аритмии.

Антипсихотические средства метаболизируются системой цитохрома P450 печени.

Лекарственные средства, ингибирующие цитохром CYP 2D6 (например, пароксетин, флуоксетин, хлорамфеникол, дисульфирам, изониазид, ингибиторы MAO, оральные контрацептивы, в меньшей степени буспирон, сертралин или циталопрам) могут повысить концентрацию хлорпротиксена в плазме крови. Одновременный прием хлорпротиксена и лекарственных средств, обладающих антихолинергическим действием, усиливает это антихолинергическое действие.

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 креатинкиназы 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.

Вследствие расширения зрачка у пациентов с мелкой передней камерой глаза и закрытоугольной глаукомой может развиваться острая глаукома.

В связи с риском возникновения злокачественных аритмий Хлорпротиксен необходимо назначать с осторожностью пациентам с сердечно-

сосудистыми заболеваниями в анамнезе и пациентам с наличием случаев удлиненного интервала QT в семейном анамнезе.

Перед началом лечения необходимо провести ЭКГ исследование. При интервале QT свыше 450 мсек у мужчин и 470 мсек у женщин Хлорпротиксен противопоказан.

В течение терапии необходимость проведения ЭКГ оценивается врачом индивидуально. При удлинении интервала QT в ходе лечения необходимо назначить меньшие дозы Хлорпротиксена, при удлинении интервала QT свыше 500 мсек терапию следует прекратить.

Во время лечения рекомендуется проводить периодическую оценку электролитного баланса.

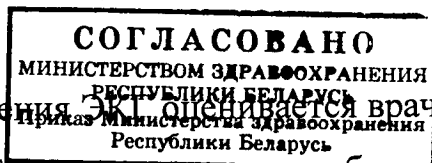
Следует избегать одновременного применения других антипсихотических средств.

Хлорпротиксен следует применять с осторожностью у пациентов с органическим мозговым синдромом, судорожными расстройствами, тяжелым нарушением функции печени или почек, тяжелой псевдопаралитической миастенией и доброкачественной гипертрофией предстательной железы.

Зарегистрированы случаи развития приапизма при применении антипсихотических средств с α -адреноблокирующим эффектом. Не исключается вероятность наличия данного эффекта и у Хлорпротиксена. Тяжелый приапизм может потребовать медицинского вмешательства. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости обращения за неотложной медицинской помощью в случае развития признаков и симптомов приапизма.

Следует соблюдать меры предосторожности у пациентов с:

- феохромоцитомой,
- неоплазией, обусловленной пролактином,
- выраженной гипотензией или ортостатической дисрегуляцией,
- болезнью Паркинсона,
- болезнями системы кроветворения,
- гипертиреозом,



- нарушением мочеиспускания, задержкой мочи, стенозом привратника желудка, кишечной непроходимостью.

Хлорпротиксен может изменить концентрацию инсулина и глюкозы в крови, 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.

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

Применение у детей и подростков до 18 лет

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Хлорпротиксен не рекомендуется для применения у детей и подростков. Данных исследований по эффективности и безопасности применения хлорпротиксена у детей и подростков недостаточно. Поэтому Хлорпротиксен следует назначать детям и подросткам (до 18 лет) только при наличии показания к применению и после тщательной оценки соотношения пользы и риска.

Пожилые пациенты

Цереброваскулярные побочные реакции

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

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

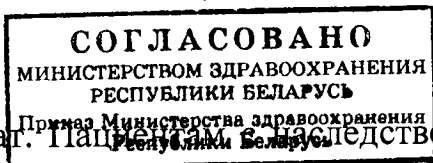
Пожилые пациенты особенно восприимчивы к ортостатической гипотензии.

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.

Хлорпротиксен не рекомендован 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.



Применение при беременности и в период кормления грудью

Во время беременности Хлорпротиксен следует применять, только если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Достаточные данные о применении препарата у беременных женщин отсутствуют.

У новорожденных, чьи матери принимали антипсихотические средства (в т.ч. хлорпротиксен) во время третьего триместра беременности, могут наблюдаться признаки побочных эффектов, включая экстрапирамидные симптомы и/или синдром «отмены», которые после рождения могут варьироваться по тяжести и продолжительности. Сообщалось о следующих побочных эффектах: агитация, гипертония, гипотония, тремор, сонливость, угнетение дыхания и трудности с кормлением. Таким образом, за новорожденными должно вестись тщательное наблюдение.

Исследования на животных недостаточны для оценки репродуктивной токсичности.

Период грудного вскармливания

Во время кормления грудью препарат может применяться, только если это признано клинически необходимым. В этом случае рекомендуется наблюдать за состоянием новорожденного, особенно в первые 4 недели после рождения. Хлорпротиксен выделяется с грудным молоком в таких небольших концентрациях, что не может оказывать терапевтическое воздействие на новорожденных. Доза, усваиваемая ребенком, составляет около 2 % дозы, принимаемой матерью.

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 необходимо рассмотреть возможность снижения дозы или прекращения приема препарата.

Данные эффекты являются обратимыми и исчезают после прекращения приема.

Потенциальное влияние на фертильность у животных не изучалось.

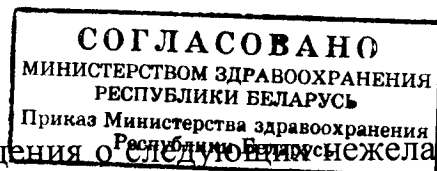
Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Передозировка

Симптомы: сонливость, кома, судороги, шок, экстрапирамидные симптомы, гипертермия или гипотермия. В тяжелых случаях возможна почечная недостаточность.

При передозировке и одновременном приеме с препаратами, оказывающими 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. Как можно быстрее нужно промыть желудок, рекомендуется применение активированного угля. Должны быть приняты меры, направленные на поддержание деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Не следует использовать адреналин, т.к. это может привести к последующему снижению артериального давления. Судороги можно купировать диазепамом, а экстрапирамидные расстройства - бипериденом.

Дозы 2,5-4 г могут привести к летальному исходу, у детей - около 4 мг/кг. Взрослые выживали после приема 10 г, а трехлетний ребенок – 1 г.

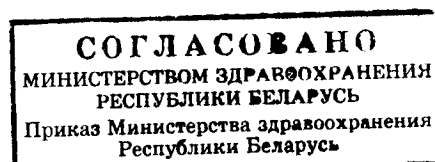
Упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой; в пачке из картона №10х3 вместе с листком-вкладышем.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.



Срок годности

2 года. Лекарственное средство не использовать после окончания срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс +375 (177) 735612, 731156.