

Регистрационный номер: ЛСР-009306/08

Торговое наименование: Сульпирид

Международное непатентованное наименование (МНН): Сульпирид

Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения

Состав: 1 мл раствора содержит действующее вещество: сульпирид - 50 мг; вспомогательные вещества: натрия хлорид - 0,38 мг, 0,2 М раствор серной кислоты - до pH 4,0 - 6,0, вода для инъекций - до 1 мл.

Описание: прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: антипсихотическое средство (нейролептик).

Код ATX: N05AL01

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Сульпирид - атипичный нейролептик из группы замещенных бензамидов, блокирующий дофаминергическую передачу нервных импульсов в головном мозге (сульпирид блокирует преимущественно дофаминергические рецепторы лимбической системы, мало воздействуя на та-ковые в неостриатной системе). Нейролептический эффект обусловлен антидофаминергическим действием. Помимо этого, сульпирид обладает активирующим ЦНС действием за счет дофаминмиметического эффекта, поэтому сульпирид обладает умеренной нейролептической активностью в сочетании со стимулирующим и тимоаналептическим (антидепрессивным) действием. Антипсихотическое действие сульпирида проявляется в дозах более 600 мг/сут, в дозах до 600 мг/сут преобладает стимулирующее и антидепрессивное действие. Сульпирид не оказывает значимого влияния на адренергические, холинергические, серотониновые, гистаминовые и ГАМК-рецепторы. Сульпирид стимулирует секрецию пролактина и обладает центральным противорвотным эффектом (угнетение рвотного центра) за счет блокады дофаминовых D₂-рецепторов триггерной зоны рвотного центра.

Фармакокинетика

Всасывание

После внутримышечного (в/м) введения 100 мг максимальная концентрация достигается через 30 минут и составляет 2,2 мг/л. Фармакокинетика сульпирида остается линейной в диапазоне доз от 50 до 300 мг.

Распределение

Сульпирид быстро проникает в печень и почки, медленнее - в ткани мозга (основное количество препарата накапливается в гипофизе). Объем распределения в равновесном состоянии составляет 0,94 л/кг. Связь с белками плазмы - не более 40 %. Небольшое количество сульпирида проникает в грудное молоко и проходит через плацентарный барьер.

Метаболизм

В организме человека сульпирид лишь в малой степени подвергается метаболизму.

Выведение

После внутримышечного введения 92 % введенной дозы сульпирида выделяется с мочой в неизмененном виде, путем клубочковой фильтрации. Общий клиренс составляет 126 мл/мин. Период полувыведения препарата составляет 7 часов. С грудным молоком выделяется 0,1 % суточной дозы.

Показания к применению

Кратковременная терапия ажитации и агрессии при острых и хронических психотических расстройствах (шизофрения, хронические бредовые расстройства нешизофренической природы: параноидный бред, хронический галлюцинаторный психоз).

Противопоказания

- гиперчувствительность к сульпириду или вспомогательным веществам препарата;
- пролактинзависимые опухоли (пролактиномы гипофиза и рак молочной железы);
- гиперпролактинемия;
- феохромоцитома;
- острая порфирия;
- детский возраст до 18 лет (только для данной лекарственной формы);
- осткая интоксикация этанолом, снотворными средствами, наркотическими анальгетиками;
- период грудного вскармливания;
- одновременный прием леводопы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- сопутствующая терапия агонистами дофаминовых рецепторов (каберголин, хинаголид, ропинирол, ротиготин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

С осторожностью

- у пациентов с предрасположенностью к развитию нарушений сердечного ритма, в связи с тем, что сульпирид может вызывать удлинение интервала QT и увеличивать риск развития тяжелых желудочковых нарушений ритма, таких как развитие желудочковой тахикардии типа

«пируэт»:

- с брадикардией менее 55 ударов в минуту;
 - с электролитными нарушениями, в частности, с гипокалиемией;
 - с замедлением внутрижелудочковой проводимости;
 - с врожденным удлинением интервала QT;
- одновременно получающих препараты, способные вызывать выраженную брадикардию (менее 55 ударов в минуту), гипокалиемию, замедление внутрисердечной проводимости или удлинение интервала QT (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»);
- у пациентов со злокачественным нейролептическим синдромом в анамнезе (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»);
 - у пациентов пожилого возраста (повышенный риск развития седации, ортостатической гипотензии, экстрапирамидных расстройств);
 - агрессивное поведение или ажитация с импульсивностью (может потребоваться одновременное применение седативных препаратов);
 - у пациентов пожилого возраста с деменцией (см. раздел «Особые указания»);
 - у пациентов с факторами риска развития инсульта (см. раздел «Особые указания»);
 - у пациентов с болезнью Паркинсона (см. раздел «Особые указания»);
 - у пациентов с факторами риска развития венозных тромбоэмбологических осложнений (см. раздел «Особые указания»);
 - при сахарном диабете и при наличии факторов риска развития сахарного диабета (риск развития гипергликемии, требуется контроль концентрации глюкозы в крови);
 - при беременности (ограниченный опыт применения) (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
 - при почечной недостаточности (требуется коррекция режима дозирования) (см. раздел «Способ применения и дозы»);
 - при эпилепсии или судорожных припадках в анамнезе (риск снижения порога судорожной готовности) (см. раздел «Особые указания»);
 - при одновременном применении лекарственных препаратов, содержащих этанол (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
 - у пациентов с глаукомой, кишечной непроходимостью, врожденным стенозом пищеварительного тракта, задержкой мочеиспускания или гиперплазией предстательной железы в анамнезе;
 - у пациентов (особенно пожилых) с артериальной гипертензией в связи с риском развития гипертонического криза (пациенты должны находиться под медицинским наблюдением);

- у пациентов, имеющих в анамнезе (в том числе в семейном анамнезе) рак молочной железы (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

У человека имеются очень ограниченные данные по приему сульпирида во время беременности. В связи с ограниченностью опыта приема препарата беременными женщинами применение сульпирида во время беременности не рекомендуется. Не рекомендуется прием препарата у женщин репродуктивного возраста, не использующих эффективных способов контрацепции и планирующих беременность, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный вред для плода.

Новорожденные, которые во время третьего триместра беременности подвергались внутриутробному воздействию антипсихотических препаратов, включая сульпирид, имеют риск развития у них после рождения нежелательных реакций, включая экстрапирамидные симптомы или синдром «отмены», которые могут варьировать по тяжести и продолжительности (см. раздел «Побочное действие»). Сообщалось о развитии ажитации, мышечного гипертонуса, мышечной гипотонии, tremора, сонливости, дыхательных расстройств или нарушений питания. Поэтому новорожденные должны находиться под постоянным медицинским наблюдением.

Период грудного вскармливания

Сульпирид проникает в грудное молоко человека. Поэтому кормление грудью во время лечения сульпиридом противопоказано.

Данные доклинических исследований

Эксперименты на животных не выявили прямого или косвенного тератогенного или эмбриотоксического действия у сульпирида.

Фертильность

У животных отмечалось снижение фертильности, связанное с фармакологическими эффектами сульпирида (эффект, опосредованный пролактином).

Способ применения и дозы

Препарат в форме раствора для внутримышечного введения предназначен только для использования у взрослых.

Во всех случаях следует использовать минимальные эффективные дозы препарата. Если клиническое состояние пациента позволяет, лечение должно начинаться с низких доз. Минимальная эффективная доза подбирается путем постепенного повышения дозы до достижения необходимого эффекта.

Суточная доза составляет от 400 до 800 мг в течение 2-х недель.

Дозы для лиц пожилого возраста: начальная доза сульпирида должна составлять $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ дозы

для взрослых.

Дозы у пациентов с нарушением функции почек: в связи с тем, что сульпирид выводится из организма преимущественно через почки, рекомендуется уменьшить дозу и/или увеличить интервал между введением отдельных доз препарата в зависимости от показателей клиренса креатинина: при клиренсе креатинина 30 - 60 мл/мин дозу сульпирида следует уменьшить на 30 %, а интервалы между приемами следует увеличить в 1,5 раза; при клиренсе креатинина 10 - 30 мл/мин дозу сульпирида следует уменьшить в 2 раза, а интервал между приемами препарата - увеличить в 2 раза; при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин дозу сульпирида следует уменьшить на 70 %, а интервал между приемами препарата - увеличить в 3 раза.

Побочное действие

Классификация нежелательных реакций (НР) по частоте развития сгруппирована по системам и органам в соответствии с MedDRA и классификацией частоты развития НР ВОЗ:

Очень часто ($\geq 1/10$);

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$);

Редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$);

Очень редко ($< 1/10000$);

Частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

НР, развивающиеся в результате приема сульпирида, подобны НР, вызываемыми другими нейролептиками, но частота их развития, в основном меньше.

Нарушения со стороны сердца

Редко: желудочковые нарушения ритма, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия;

Частота неизвестна: удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия типа «пируэт», остановка сердца, внезапная смерть.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: ортостатическая гипотензия;

Частота неизвестна: венозные тромбоэмболические осложнения, включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен, иногда летальные; повышение артериального давления (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна: аспирационная пневмония (при одновременном применении с другими средствами, угнетающими ЦНС).

Со стороны эндокринной системы

Часто: гиперпролактинемия.

Общие расстройства

Часто: увеличение массы тела.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности «печеночных» ферментов;

Частота неизвестна: поражение печени (гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанного генеза);

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: седация или сонливость, экстрапирамидные расстройства (эти симптомы обычно обратимы после назначения противопаркинсонических препаратов), паркинсонизм, трепет, акатиазия;

Нечасто: мышечный гипертонус, дискинезия, мышечная дистония;

Редко: окулогирный криз;

Частота неизвестна: злокачественный нейролептический синдром, гипокинезия, поздняя дискинезия (как и при приеме всех нейролептиков, после их применения в течение более трех месяцев; при этом прием противопаркинсонических препаратов неэффективен или может спровоцировать усиление симптомов), судороги.

Нарушения со стороны половых органов и молочных желез

Часто: болезненность молочных желез, галакторея;

Нечасто: увеличение молочных желез, аменорея, оргазмическая дисфункция (нарушение оргазма), эректильная дисфункция;

Частота неизвестна: гинекомастия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: макулезно-папулезная сыпь.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: лейкопения.

Частота неизвестна: нейтропения, агранулоцитоз.

Беременность, послеродовые и перинатальные состояния

Частота неизвестна: экстрапирамидные симптомы, «синдром отмены» у новорожденных (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: анафилактические реакции - крапивница, одышка, чрезмерное снижение артериального давления, анафилактический шок.

Нарушения со стороны психики

Часто: бессонница.

Частота неизвестна: спутанность сознания.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: запор

Нечасто: гиперсаливация.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Частота неизвестна: кривошея, тризм.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Частота неизвестна: гипонатриемия, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Передозировка

Симптомы: дискинезии (спазм жевательной мускулатуры, спастическая кривошея), экстрапирамидные нарушения. В отдельных случаях – жизнеугрожающий выраженный паркинсонизм, кома.

Лечение: Специфический антидот отсутствует. Терапия симптоматическая и поддерживающая, при тщательном контроле дыхательной функции и постоянном контроле сердечной деятельности (риск удлинения интервала QT и развитие желудочковых аритмий), который должен продолжаться до полного выздоровления пациента, при развитии выраженного экстрапирамидного синдрома назначают м-холиноблокирующие препараты. Имелись сообщения о смертельных исходах при передозировке, главным образом, при комбинации сульпирида с другими психотропными средствами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации

С леводопой

Взаимный антагонизм эффектов леводопы и нейролептиков.

С агонистами дофаминовых рецепторов (каберголин, хинаголид, ротинирол, ротиготин)

Взаимный антагонизм между агонистами дофаминовых рецепторов и нейролептиками (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Нерекомендуемые комбинации

С этанолом

Этанол усиливает седативный эффект нейролептиков. Следует избегать приема алкогольных напитков и лекарственных препаратов, содержащих этанол.

С препаратами, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковые тахикардии типа «тируэт»

- препараты, вызывающие брадикардию: β-адреноблокаторы; снижающие частоту сердечных сокращений блокаторы «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем); клонидин, гуанфацин; сердечные гликозиды;

- препараты, вызывающие гипокалиемию: диуретики, снижающие содержание калия в крови; слабительные, стимулирующие перистальтику кишечника; амфотерицин В при внутривенном введении; глюкокортикоиды; тетракозактид (перед применением сульпирида необходимо скорректировать гипокалиемию);
- антиаритмические препараты класса IA, такие как хинидин, дизопирамид;
- антиаритмические препараты III класса, такие как амиодарон, сotalол, дофетелид, ибутилид;
- другие препараты, такие как пимозид; сультоприд; амисульприд; галоперидол; тиаприд; тиоридазин; метадон; хлорпромазин; дроперидол; циамемазин; пипотиазин; сертиндол; левомепромазин; антидепрессанты, производные имипрамина; препараты лития; бепридил; цизаприд; вводимый внутривенно эритромицин; вводимый внутривенно винкамин; вводимый внутривенно спирамицин; моксифлоксацин; левофлоксацин; мизоластин; дифеманил; галофантрин; пентамидин; лумефантрин; спарфлоксацин; кларитромицин; рокситромицин; азитромицин.

- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам).

Если у пациентов нельзя избежать одновременного применения этих препаратов с сульпирилом, то за пациентами следует проводить тщательное клиническое, лабораторное (контроль электролитного состава крови) и электрокардиографическое наблюдение.

Взаимодействие, которое следует принимать во внимание:

С гипотензивными препаратами, нитратами и производными нитратов

Аддитивное гипотензивное действие, увеличение риска ортостатической гипотензии.

С препаратами, угнетающими функцию ЦНС: производные морфина (анальгетики и противовоспалительные препараты); блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов с седативным действием; барбитураты; бензодиазепины и другие анксиолитики; снотворные препараты; антидепрессанты с седативным действием (амитриптилин; доксепин; миансерин; мirtазапин; триимипрамин); клонидин и другие гипотензивные препараты центрального действия; баклофен; талидомид.

Возможно выраженное усиление угнетающего действия ЦНС и снижение психомоторной реакции.

С антацидами и сукральфатом

При одновременном применении снижается абсорбция сульпирида. При совместном применении сульпирида и антацидов или сукральфата требуется, по меньшей мере, двухчасовой перерыв между их приемом.

С препаратами лития

Увеличивается риск возникновения экстрапирамидных НР. При первых симптомах нейротоксичности следует прекратить прием обоих препаратов.

Особые указания

Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром, который является потенциально летальным осложнением, и возникновение которого возможно при применении любых нейролептиков, характеризуется бледностью, гипертермией, ригидностью мышц, дисфункцией вегетативной нервной системы, нарушением сознания. Признаки дисфункции вегетативной нервной системы, такие как повышенное потоотделение и лабильность артериального давления и пульса, могут предшествовать наступлению гипертермии и являться ранними предупреждающими симптомами. В случае необъяснимого повышения температуры тела лечение сульпиридом должно быть прекращено. Причина развития злокачественного нейролептического синдрома остается невыясненной. Предполагается, что в его механизме играет роль блокада дофаминовых рецепторов в полосатом теле и гипоталамусе, не исключается также врожденная предрасположенность (идиосинкразия). Развитию синдрома могут способствовать интеркуррентная инфекция, дегидратация или органическое поражение головного мозга.

Удлинение интервала QT

Сульпирид может вызывать удлинение интервала QT. Известно, что этот эффект увеличивает риск развития тяжелых желудочковых аритмий, таких как желудочковая тахикардия типа «пируэт» (см. раздел «Побочное действие»).

Перед применением препарата, если позволяет состояние пациента, необходимо исключить наличие факторов, предрасполагающих к развитию этих тяжелых нарушений ритма:

- брадикардия менее 55 ударов в минуту,
- гипокалиемия,
- гипомагниемия,
- замедление внутрижелудочковой проводимости,
- врожденное удлинение интервала QT,
- удлинение интервала QT при применении других препаратов, удлиняющих интервал QT (см. разделы «С осторожностью», «Побочное действие»).

Пациентам с вышеперечисленными факторами риска при необходимости назначения сульпирида необходимо соблюдать осторожность. Гипокалиемия и гипонатриемия должны быть скорректированы до начала применения препарата; кроме того, следует обеспечить медицинское наблюдение и регулярный контроль содержания электролитов в крови и ЭКГ.

За исключением случаев срочного вмешательства, пациентам, которым требуется лечение нейролептиками, рекомендуется проводить оценку состояния и контроль ЭКГ.

Экстрапирамидный синдром

При экстрапирамидном синдроме, вызванном нейролептиками, следует назначать

м-холиноблокирующие препараты (а не агонисты дофаминовых рецепторов) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Инсульт

В рандомизированных клинических исследованиях по сравнению некоторых атипичных нейролептиков с плацебо, проведенных у пациентов пожилого возраста с деменцией, наблюдалось троекратное увеличение риска развития цереброваскулярных осложнений. Механизм этого риска неизвестен. Нельзя исключить увеличение такого риска при приеме других нейролептиков или в других популяциях пациентов, поэтому сульпирид следует с осторожностью назначать пациентам с факторами риска развития инсульта.

Пациенты пожилого возраста с деменцией

У пациентов пожилого возраста с психозами, связанными с деменцией, при лечении антипсихотическими препаратами наблюдалось повышение риска наступления смерти. Анализ 17-ти плацебо-контролируемых исследований (средней продолжительностью более 10 недель) показал, что большинство пациентов, получавших атипичные антипсихотические препараты, имели в 1,6 - 1,7 раз больший риск смерти, чем пациенты, получавшие плацебо.

В ходе 10-недельного плацебо-контролируемого исследования частота смертельных исходов при приеме атипичных нейролептиков такими пациентами составила 4,5 %, а при приеме плацебо - 2,6 %.

Хотя причины смерти в клинических исследованиях с атипичными антипсихотическими препаратами варьировали, большинство причин смертей было или сердечно-сосудистыми (например, сердечная недостаточность, внезапная смерть), или инфекционными (например, пневмония) по природе. Наблюдательные исследования подтвердили, что подобно лечению атипичными антипсихотическими препаратами, лечение обычными антипсихотическими препаратами также может увеличивать смертность. Степень, до которой увеличение смертности может быть обусловлено антипсихотическим препаратом, а не некоторыми особенностями пациентов, неясна.

Венозные тромбоэмбolicкие осложнения

При применении антипсихотических препаратов наблюдались случаи венозных тромбоэмбolicких осложнений, иногда летальных. Поэтому сульпирид следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска развития венозных тромбоэмбolicких осложнений (см. разделы «С осторожностью», «Побочное действие»).

Пациенты с эпилепсией

В связи с тем, что нейролептики могут понижать эпилептогенный порог, при назначении сульпирида пациентам с эпилепсией, последние должны находиться под строгим медицинским наблюдением.

Рак молочной железы

Сульпирид может увеличивать концентрацию пролактина в плазме крови. Поэтому при применении сульпирида у пациентов, имеющих в анамнезе (в том числе в семейном анамнезе) рак молочной железы, следует соблюдать осторожность (см. раздел «С осторожностью»). Такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Пациенты с болезнью Паркинсона, принимающие агонисты дофаминовых рецепторов

Кроме исключительных случаев, препарат не должен применяться у пациентов с болезнью Паркинсона. Если имеется настоятельная необходимость лечения нейролептиками пациентов с болезнью Паркинсона, принимающих агонисты дофаминовых рецепторов, следует провести постепенное снижение доз последних до полной отмены (резкая отмена агонистов дофаминовых рецепторов может повысить риск развития у пациента злокачественного нейролептического синдрома) (см. разделы «С осторожностью», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты с нарушениями функции почек

Следует применять уменьшенные дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с сахарным диабетом или с факторами риска развития сахарного диабета

Так как сообщалось о развитии гипергликемии у пациентов, принимавших атипичные антипсихотические препараты, пациентам с установленным диагнозом сахарного диабета или с факторами риска его развития, которым назначают лечение сульпиридом, необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Употребление этанола

Употребление алкогольных напитков, содержащих этанол, или лекарственных препаратов, содержащих этанол, во время лечения препаратом строго запрещается.

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз

На фоне терапии нейролептиками, в том числе, препаратами сульпирида, отмечались лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз. Развитие необъяснимых инфекций или повышение температуры тела могут являться признаками нарушений со стороны крови, что требует немедленного выполнения гематологических исследований.

Форма выпуска

Раствор для внутримышечного введения 50 мг/мл.

По 2 мл в стеклянные ампулы.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В период лечения запрещается управление транспортными средствами и работа с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Срок годности

5 лет. Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °C. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства/Наименование организации, принимающей претензии от потребителей

АО «Органика», Россия, 654034, Кемеровская область, г. Новокузнецк, шоссе Кузнецкое, д. 3, тел. (3843) 994-222, факс: 994-200, www.organica-nk.ru.

Технический директор
АО «Органика»

Ф.В. Гусс

