

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

### КЛОПКСОЛ (CLOPIXOL®)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* zuclopenthixol;

1 таблетка містить зуклопентиксолу дигідрохлорид еквівалентно 2 або 10 мг зуклопентиксолу;  
*допоміжні речовини:* крохмаль картопляний; лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; коповідон; гліцерин (85 %); тальк; олія рицинова гідрогенізована; магнію стеарат; гіпромелоза; макрогол 6000; титану діоксид (E 171); заліза оксид червоний (E 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* двоопуклі таблетки круглої форми, вкриті плівковою оболонкою, блідо-червоного (2 мг) та світлого червоно-коричневого (10 мг) кольору.

**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 D<sub>1</sub> і D<sub>2</sub>-рецепторів, α<sub>1</sub>-адренорецепторів і 5HT<sub>2</sub> рецепторів, але не має спорідненості до холінергічних мускаринових рецепторів. Він має слабку спорідненість до гістамінових (H<sub>1</sub>) рецепторів і не має блокуючої дії на α<sub>2</sub>-адренорецептори.

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

Зуклопентиксол слід призначати для лікування гострих і хронічних психозів, а також для терапії пацієнтів з розумовими вадами з гіперактивною та руйнівною поведінкою.

Крім вираженої редукції або повної елімінації ядерних симптомів шизофренії, таких як галюцинації, манія та порушене мислення, зуклопентиксол ефективно зменшує супутні симптоми, такі як ворожість, підозрілість, тривожність та агресивність.

Зуклопентиксол спричиняє транзиторний дозозалежний седативний ефект. Однак така первинна седация зазвичай є перевагою у початковій фазі захворювання. Толерантність до неспецифічного седативного ефекту розвивається швидко.

*Фармакокінетика.*

Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 4 години. Зуклопентиксол слід застосовувати незалежно від прийому їжі. Біодоступність при внутрішньому прийомі становить близько 44 %. Зв'язування з протейнами плазми – приблизно 98-99 %. Період напіввиведення (T<sub>1/2β</sub>) становить приблизно 20 годин і системний кліренс (Cl<sub>s</sub>) – приблизно 0,86 л/хв. Зуклопентиксол елімінується головним чином з калом і частково – з сечею.

Зуклопентиксол у незначних кількостях проникає через плацентарний бар'єр і у невеликих кількостях – у грудне молоко.

Кінетика лінійна. Рівноважні концентрації встановлюються через 3-5 днів.

#### **Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Гостра та хронічна шизофренія та інші психози, особливо з такими симптомами як галюцинації, манії та порушення мислення зі збудженням, невгамовністю, ворожістю та агресивністю.

Маніакальна фаза маніакально-депресивного психозу.

Збудження або інші поведінкові розлади у пацієнтів з розумовою відсталістю.

### **Противоказання.**

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, циркуляторний колапс, пригнічення центральної нервової системи будь-якого походження (наприклад алкогольна, барбітуратна чи опіоїдна інтоксикація), кома.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

*Комбінації, які потребують застережень при застосуванні*

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

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

Сумісне застосування нейролептиків і літію підвищує ризик нейротоксичності.

Трициклічні антидепресанти та нейролептики взаємно пригнічують метаболізм один одного.

Зуклопентиксол 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 з використанням 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 зловкісних аритмій.

### **Особливості застосування.**

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

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

Симптоми можуть існувати протягом тижня або більше після припинення прийому пероральних форм та дещо довше після застосування депонованих форм препаратів.

Як інші нейролептики, зуклопентиксол слід застосовувати з обережністю при лікуванні пацієнтів з органічним мозковим синдромом, судомами та прогресуючим захворюванням печінки.

Як і інші антипсихотичні препарати, зуклопентиксол 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 і інші засоби, що належать до терапевтичного класу антипсихотичних препаратів, зуклопентиксол може призвести до подовження інтервалу QT. Існуюча пролонгація інтервалу QT може підвищити ризик зляксісних аритмій. Тому зуклопентиксол 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 зуклопентиксолом та вжити профілактичних заходів.

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

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

#### *Допоміжні речовини*

Таблетки містять моногідрат лактози. Пацієнтам із рідкісним спадковим порушенням толерантності галактози, недостатністю лактази Лаппа або мальабсорбції глюкози-галактози не слід призначати цей препарат.

Таблетки містять олію рицинову гідрогенізовану, можуть спричинити шлункові розлади, діарею.

#### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Зуклопентиксол не слід 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. зуклопентиксол) 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.

Зуклопентиксол виявляється у грудному молоці у низьких концентраціях, його вплив на немовля при застосуванні терапевтичних доз є малоімовірним. Доза, яку отримує немовля з молоком, становить приблизно 1 % від материнської щоденної дози, пов'язаної з масою тіла (у мг/кг). Грудне годування може тривати у період лікування зуклопентиксолом, якщо це є клінічно важливим, але рекомендується нагляд лікаря за немовлям, особливо у перші 4 тижні після народження.

#### *Фертильність*

Повідомлялося про такі побічні ефекти як гіперпролактинемія, галакторея, аменорея, еректильна дисфункція і відсутність еякуляції. Ці випадки можуть негативно впливати на жіночу або чоловічу статеву функцію та здатність до запліднення.

Якщо виникає клінічно суттєва гіперпролактинемія, галакторея, аменорея або статева дисфункція, слід розглянути зниження дози (якщо можливо) або припинення застосування. Ефекти після припинення прийому препарату є оборотними.

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

Клопіксол 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 підбирати індивідуально залежно від стану пацієнта. Як правило, на початку лікування слід застосовувати невеликі дози, які потім якнайшвидше збільшувати до оптимального ефективного рівня залежно від клінічного ефекту. Підтримуючу дозу зазвичай приймати один раз на день у вечірній час. Таблетки проковтувати, запиваючи водою.

#### ***Гостра шизофренія та інші гострі психози. Виражені гострі стани збудження. Манія***

Призначати зазвичай 10-50 мг на добу. При виражених розладах і станах помірної тяжкості початкову дозу 20 мг на добу можна при необхідності збільшувати на 10-20 мг кожні 2-3 дні до 75 мг на добу і більше. Максимальна доза на один прийом 40 мг і 150 мг на добу.

#### ***Хронічна шизофренія та інші хронічні психози***

Підтримуюча доза становить 20-40 мг на добу.

#### ***Ажитація у пацієнтів із розумовою відсталістю***

Призначати зазвичай 6-20 мг на добу, при необхідності дозу можна збільшити до 25-40 мг на добу.

***Пацієнти літнього віку.*** Необхідно призначати нижні терапевтичні дози.

***Порушення функцій нирок.*** Пацієнтам з порушеннями функцій нирок зуклопентиксол 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.***

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

При одночасному передозуванні разом із засобами, здатними впливати на серцеву діяльність, траплялися випадки змін на ЕКГ, пролонгації QT, torsade de pointes, шлуночкові аритмії та зупинка серця.

***Лікування:*** симптоматичне та підтримуюче. Слід вжити заходів щодо підтримання діяльності дихальної та серцево-судинної систем. Слід розглянути необхідність промивання шлунка.

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 седативній дії, 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 початковій фазі терапії. У більшості випадків вони коригуються зниженням дозувань та/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 терапії зуклопентиксоллом. У випадках стійкої 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 невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Розлади системи крові та лімфатичної системи	Рідкісні	Тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, агранулоцитоз.
Розлади імунної системи	Рідкісні	Гіперчутливість, анафілактична реакція.
Ендокринні розлади	Рідкісні	Гіперпролактинемія.
Розлади метаболізму	Часто	Посилення апетиту, збільшення маси тіла.
	Нечасто	Зниження апетиту, зниження маси тіла.
	Рідкісні	Гіперглікемія, порушення толерантності до глюкози, гіперліпідемія.
Психічні розлади	Часто	Безсоння, депресія, тривожність, нервозність, патологічні сновидіння, збудження, зниження лібідо.
	Нечасто	Апатія, кошмари, посилене лібідо, сплутаність свідомості.
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.
	Нечасто	Рухи очей, мідріаз.
Розлади слуху та лабіринту	Часто	Запаморочення.
	Нечасто	Гіперчутливість, дзвін у вухах.
Серцеві розлади	Часто	Тахікардія, посилене серцебиття.
	Рідкісні	Подовження інтервалу QT на ЕКГ.
Судинні розлади	Нечасто	Артеріальна гіпотензія, припливи.
	Дуже рідкісні	Венозний тромбоемболізм.
Розлади дихання, грудної клітки та середостіння	Часто	Закладення носа, задишка.
Шлунково-кишкові порушення	Дуже часто	Сухість у роті.
	Часто	Гіперсекреція слини, запор, блювання, диспепсія, діарея.
	Нечасто	Абдомінальний біль, нудота, метеоризм.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Нечасто Дуже рідкісні	Порушення функціональних тестів. Холестатичний гепатит, жовтяниця.
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Гіпергідроз, свербіж.
	Нечасто	Висип, реакції світлочутливості, порушення пігментації, себорея, дерматит, пурпура.
Скелетно-м'язові порушення	Часто	Міалгія.
	Нечасто	М'язова ригідність, тризм, кривошия.
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів	Часто	Розлади сечовипускання, затримка сечі, поліурія.
Вагітність, пологи, перинатальний період	Невідома	Синдром відміни у новонароджених.
Порушення репродуктивної системи та молочних залоз	Нечасто	Відсутність еякуляції, еректильна дисфункція, оргастичні розлади у жінок, сухість вульвовагінальної ділянки.
	Рідкісні	Гінекомастія, галакторея, аменорея, пріапізм.
Загальні розлади та порушення у місці введення	Часто	Астенія, втомлюваність, нездужання, біль.
	Нечасто	Спрага, гіпотермія, пірексія.

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 антипсихотиків, у тому числі зуклопентиксолу.

Раптове припинення застосування зуклопентиксолу може супроводжуватися симптомами 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.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати таблетки по 2 мг при температурі не вище +25 °С, таблетки по 10 мг – не вище +30 °С.

**Упаковка.** 100 таблеток у пластиковому контейнері в картонній 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)