

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КЛОПКСОЛ-АКУФАЗ
(CLOPIXOLACUPHASE®)

Склад:

діюча речовина: zucloperithixol;

1 мл розчину містить 50 мг зуклопентиксолу ацетату;

допоміжні речовини: тригліцериди середнього ланцюга.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, жовтуватого кольору олійний розчин майже 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 справляє блокуючої дії на α-адренорецептори.

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

Виражений ефект настає на 4-й годині після парентерального застосування олійного розчину зуклопентиксолу ацетату. Дещо більш значний ефект спостерігається у період від однієї до трьох діб після ін'єкції. Протягом наступних днів ефект стрімко зменшується.

Клінічна ефективність

Зуклопентиксолу ацетат використовується для початкового лікування гострих психозів, манії та загострень хронічних психозів. Одноразова ін'єкція зуклопентиксолу ацетату забезпечує виражене та швидке послаблення психотичних симптомів. Дія препарату триває від 2 до 3 днів і зазвичай достатньо однієї чи двох ін'єкцій для досягнення бажаного ефекту, після чого можливий перехід на лікування пероральними або депонованими формами. 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 і агресивність.

Зуклопентиксол чинить транзиторийний дозозалежний седативний ефект. Така початкова седація зазвичай сприятлива у початковій фазі психозу, оскільки заспокоює пацієнта до того, як встановлюється антипсихотичний ефект. Неспецифічна седація розвивається швидко після ін'єкції, стає вираженою за 2 години, досягає максимуму через 8 годин, після чого значно зменшується і залишається слабкою, незважаючи на повторні ін'єкції.

Зуклопентиксолу ацетат призначений для лікування психотичних хворих з ажитацією, неспокоєм, ворожістю або агресією.

Фармакокінетика.

Після ін'єкції зуклопентиксолу ацетат зазнає ферментативного розщеплення на активний компонент зуклопентиксол і оцтову кислоту. Період напіввиведення складає приблизно 32 години (відображає вивільнення з депо). Максимальна концентрація зуклопентиксолу в

сироватці крові досягається через 24-48 годин (у середньому через 36 годин) після ін'єкції. Період напіввиведення ($T_{1/2\beta}$) зуклопентиксолу становить приблизно 20 годин і 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 – із сечею (10 %).

Клінічні характеристики.

Показання.

Початкове лікування гострих психозів, маніакальних станів і хронічних психозів у фазі загострення.

Противоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу.

Циркуляторний колапс, пригнічення центральної нервової системи будь-якого походження (наприклад алкогольна, барбітуратна або опіоїдна інтоксикація), кома.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, які потребують застережень при застосуванні

Зуклопентиксолу ацетат може підсилювати седативну дію алкоголю, барбітуратів та інших інгібіторів центральної нервової системи.

Нейрорептики можуть посилювати або зменшувати ефект антигіпертензивних засобів; антигіпертензивний ефект гуанетидину і подібних препаратів зменшується.

Сумісне застосування нейрорептиків та літію збільшує ризик нейротоксичності.

Трициклічні антидепресанти і нейрорептики взаємно пригнічують метаболізм один одного.

Зуклопентиксолу ацетат може знижувати ефект леводопи та інших адренергічних засобів.

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 ацетату, також необхідно застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик пролонгації інтервалу QT і злоякісних аритмій.

Особливості застосування.

Імовірність розвитку злоякісного нейролептичного синдрому (гіпертермія, м'язова ригідність, порушення свідомості, дисфункція вегетативної нервової системи) існує при застосуванні будь-якого нейролептика. Ризик потенційно вищий при застосуванні кількох засобів. Летальні випадки виникали переважно у пацієнтів з 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 спостерігатися протягом тижня або більше після припинення застосування пероральних форм та дещо довше після застосування депонованих форм препаратів.

Як і інші нейролептики, зуклопентиксолу ацетат слід застосовувати з обережністю при лікуванні пацієнтів з органічними ураженнями мозку, судомами та прогресуючим захворюванням печінки.

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

Як і інші засоби, що належать до терапевтичного класу антипсихотичних препаратів, зуклопентиксолу ацетат може призвести до подовження інтервалу QT. Існуюча пролонгація інтервалу QT може підвищити ризик злоякісних аритмій. Тому зуклопентиксолу ацетат необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з підозрою на гіпокаліємію, гіпомagneмію або з генетичною схильністю до таких станів, а також пацієнтам з 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 іншими антипсихотичними препаратами.

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

При застосуванні деяких атипичних антипсихотичних препаратів у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях серед пацієнтів з деменцією спостерігали 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. Зуклопентиксолу ацетат необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам із 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 ацетат не призначений для лікування поведінкових розладів, пов'язаних з деменцією.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Зуклопентиксолу ацетат не призначати у період вагітності. За призначенням лікаря застосовувати тільки у випадках, якщо очікувана користь для пацієнтки не перевищує теоретичного ризику для плода.

Новонароджені, матері яких приймали антипсихотичні засоби (в т. ч. зуклопентиксолу ацетат) 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 малоймовірним. Доза, яку отримує немовля з молоком, становить приблизно 1 % від материнської щоденної дози, пов'язаної з масою тіла (в мг/кг). Годувати груддю можна у період лікування зуклопентиксомом, якщо це є клінічно важливим, але рекомендується нагляд лікаря за немовлям, особливо у перші 4 тижні після народження.

Фертильність

Повідомлялися випадки гіперпролактинемії, галактореї, аменореї, 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-Акуфаз 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 визначати індивідуально, відповідно до стану пацієнта.

Клопиксол-Акуфаз призначати у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції у верхній зовнішній квадрант сідниці. Місцева переносимість добра. Зазвичай дорослим рекомендуються дози у межах 50-150 мг (1-3 мл). Ін'єкцію об'ємом понад 2 мл слід розділити між двома місцями введення. При необхідності повторні ін'єкції проводити з інтервалом 2-3 дні. Деяким пацієнтам додаткова ін'єкція може бути призначена через 24-48 годин після першої ін'єкції. Зуклопентиксолу ацетат не призначений для тривалого застосування і тривалість терапії не повинна перевищувати 2 тижні. Максимальна сумарна доза за весь курс терапії – не більше 400 мг, а кількість ін'єкцій – не більше 4.

Підтримуючу терапію слід продовжувати пероральним зуклопентиксомом або зуклопентиксолу деканоатом, керуючись нижченаведеною схемою:

1) Перехід на лікування пероральним зуклопентиксомом

Через 2-3 дні після останньої ін'єкції зуклопентиксолу ацетату (100 мг) пацієнту слід призначити перорально щоденну дозу 40 мг; по можливості у декілька прийомів. При необхідності дозу можна збільшити на 10-20 мг через кожні 2-3 дні до 75 мг на добу або більше.

2) Перехід на лікування зуклопентиксолу деканоатом

Одночасно із останньою ін'єкцією зуклопентиксолу ацетату (100 мг) слід ввести 200-400 мг (1-2 мл) зуклопентиксолу деканоату 200 мг/мл і повторювати внутрішньом'язові ін'єкції останнього кожен 2-й тиждень. Можливе застосування вищих доз або коротших інтервалів між ін'єкціями.

Зуклопентиксолу ацетат і зуклопентиксолу деканоат можна змішувати в одному шприці та призначати як одну ін'єкцію (ко-ін'єкція). Наступні дози зуклопентиксолу деканоату та інтервали між ін'єкціями слід встановлювати залежно від стану пацієнта.

Пацієнти літнього віку. Можливою є необхідність зниження звичайних доз. Максимальна доза однієї ін'єкції не повинна перевищувати 100 мг.

Порушення функцій нирок. Пацієнтам із порушеннями функцій нирок Клопиксол-Акуфаз можна призначати у звичайних дозах.

Порушення функцій печінки. Пацієнтам із порушеннями функцій печінки необхідно призначати половину від звичайної дози, а також, при можливості, визначати рівень препарату у сироватці крові.

Діти.

Не рекомендується застосовувати дітям через відсутність клінічних даних.

Передозування.

Завдяки лікарській формі випадки передозування малоімовірні.

Симптоми: сонливість, кома, гіпо- або гіпертермія, екстрапірамідні симптоми, судоми, шок. Повідомляється про зміни в ЕКГ, QT-продовження, аритмії типу torsade de pointes шлуночкові аритмії, зупинки серця у випадках призначення надвисоких доз препарату одночасно з препаратами, що впливають на роботу серця.

Лікування: симптоматичне та підтримуюче. Слід вживати заходів щодо 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 седативній, 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 в 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 зуклопентиксолом. 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).

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 або рідкісні	Пізня дискінезія, гіперрефлексія, дискінезія, паркінсонізм, синкопе, атаксія, розлади мовлення, гіпотонус, судоми, мігрень.
	Дуже рідкісні	Злоякісний нейролептичний синдром.
	Часто	Порушення акомодатії, зору.

Зорові	Нечасто	Рухи очей, мідріаз.
Порушення слуху та лабіринту	Часто	Запаморочення.
	Нечасто	Гіперчутливість, дзвін у вухах.
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.
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	Посилення апетиту, збільшення маси тіла.
	Нечасто	Зниження апетиту, 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, втомлюваність, загальне 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, патологічні сновидіння, збудження, зниження лібідо.
	Нечасто	Апатія, кошмари, посилене лібідо, стани сплутаності.

Вагітність, пологи, перинатальний період	Невідома	Синдром відміни у новонароджених.
---	----------	-----------------------------------

Існують повідомлення про рідкісні випадки пролонгаціїQT, шлуночкових аритмій – фібриляції шлуночків, шлуночкової тахікардії, *torsade de pointes* раптового летального наслідку при застосуванні лікарських засобів, що належать до терапевтичного класу антипсихотиків, у тому числі зуклопентиксолу ацетату.

Раптове припинення застосування зуклопентиксолу ацетату 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. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла у недоступному для дітей місці, при температурі не вище +30 °C.

Несумісність. Зуклопентиксолу ацетат 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 картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

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