

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТРУКСАЛ
(TRUXAL®)

Склад:

діюча речовина: chlorprothixene

1 таблетка містить 25 мг або 50 мг хлорпротиксену гідрохлориду

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний; лактоза, моногідрат; коповідон; гліцерин (85 %); целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; тальк; магнію стеарат; покриття OPADRY OY-S-9478 коричневе.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 25 мг – круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, темно-коричневого кольору; таблетки по 50 мг – овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, темно-коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Психолептичні засоби. Похідні тіоксантену.

Код АТХ N05A F03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Хлорпротиксен – нейролептик із групи тіоксантену.

Антипсихотичний ефект нейролептиків пов'язаний із блокадою дофамінових рецепторів, але також із імовірним залученням у цей процес блокади 5-НТ (5-гідрокситриптамін) рецепторів.

Хлорпротиксен має високу спорідненість з 5-Н₂ рецепторами і α₁-адреноцеторами і в цьому відношенні подібний до високодозових фенотіазинів, левомепромазину, хлорпромазину, тіорідазину та атипічного нейролептика клозапіну. Він має високу гістамінну (H₁) афінність, що дорівнює афінності дифенгідраміну. Хлорпротиксен демонструє високу афінність до холінергічних мускаринових рецепторів. Профіль зв'язування з рецепторами досить подібний до профілю клозапіну, хоча хлорпротиксен має майже в 10 разів більшу афінність до рецепторів дофаміну.

Хлорпротиксен – седативний нейролептик із широким діапазоном показань.

Хлорпротиксен послаблює або усуває тривогу, нав'язливі стани, психомоторне збудження, неспокій, нервозність і безсоння, а також галюцинації, манії та інші психотичні симптоми.

У низьких дозах чинить антидепресивну дію, що робить його прийнятним для лікування психічних розладів, що супроводжуються синдромом неспокою-тривоги-депресії; психосоматичних розладів.

Хлорпротиксен не спричиняє звикання, залежності та розвитку толерантності. Таким чином хлорпротиксен ефективний при лікуванні як психотичних станів, так і широкого спектра інших психічних розладів. Крім того хлорпротиксен посилює дію анагетиків, має власний анагезуючий ефект, протисвербіжні та протиблювотні властивості.

Фармакокінетика.

При внутрішньому прийомі хлорпротиксену максимальні рівні в плазмі спостерігаються приблизно через 2 години (діапазон 0,5-6 годин). Середня біодоступність при внутрішньому прийомі становить 12 % (діапазон 5-32 %). Зв'язування з протеїнами плазми > 99 %. Хлорпротиксен проходить через плацентарний бар'єр.

Метаболізм хлорпротиксену проходить, головним чином, шляхом сульфокислення та N-деметилування.

Період напіввиведення ($T_{1/2\beta}$) становить приблизно 16 годин (від 4 до 33 годин). Системний кліренс (Cl_s) – приблизно 1,2 л/хв. Екскреція відбувається з калом і сечею. Хлорпротиксен проникає у малих кількостях у молоко жінок, які годують груддю. Співвідношення концентрації молоко/плазма крові дорівнює 1,2-2,6. Немає інформації профармакокінетичні параметри при зниженій функції печінки, нирок і в пацієнтів літнього віку. Відмінностей між концентраціями хлорпротиксену в плазмі крові або швидкості елімінації у пацієнтів контрольної групи і хворих на алкоголізм не встановлено, незалежно від наявності або відсутності алкогольної інтоксикації в останній групі.

Клінічні характеристики.

Показання.

Шизофренія та інші психози з психомоторним неспокоєм, тривожністю та збудженням. Лікування абстиненції у алкоголіків та наркоманів. Депресивні синдроми, неврози, психосоматичні розлади, що супроводжуються тривожністю, напруженістю, невгамовністю, безсонням, порушенням сну. Епілепсія та олігофренія, пов'язані із психічними розладами, такими як еретизм, збудження, лабільність настрою та порушення поведінки. Хронічний біль (доповнення до аналгетиків). Геріатрія: гіперактивність, збудження, дратівливість, сплутаність свідомості, тривожність, порушення поведінки та сну.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату або засобів групи тіоксантену. Циркуляторний колапс, пригнічення центральної нервової системи будь-якого походження (наприклад, алкогольна, барбітуратна чи опіїдна інтоксикація), кома. Хлорпротиксен може спричинити пролонгацію інтервалу QT. Стійка пролонгація інтервалу QT може підвищувати ризик злоякісних аритмій. Тому хлорпротиксен протипоказаний пацієнтам із анамнезом клінічно значних серцево-судинних розладів (наприклад, брадикардія <50 уд/хв, нещодавній гострий інфаркт міокарда, некомпенсована серцева недостатність, серцева гіпертрофія, аритмії, якщо призначені антиаритмічні засоби класів IA та III) і пацієнтам із анамнезом шлуночкових аритмій або Torsade de Pointes. Хлорпротиксен протипоказаний пацієнтам із некоригованою гіпокаліємією та гіпомагніємією. Хлорпротиксен протипоказаний пацієнтам зі спадковим синдромом подовженого інтервалу QT або встановленим набутих подовженим інтервалом QT (QT_c більше 450 мсек у чоловіків і 470 мсек у жінок). Сумісне застосування з лікарськими засобами, які значно подовжують інтервал QT.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, які потребують застережень при застосуванні.

Хлорпротиксен 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 літїю підвищує ризик нейротоксичності.

Трициклічні антидепресанти та нейролептики взаємно пригнічують метаболізм один одного.

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

Антигістамінний ефект хлорпротиксену може послаблювати або усунути реакцію алкоголь/дисульфірам

Збільшення інтервалуQT, пов'язане із застосуваннямантипсихотичних засобів, може загостритися під час сумісного застосування з іншими засобами, здатними значно подовжувати QT-інтервал. Комбінація таких засобів протипоказана. Відповідні класи включають:

- клас Ia і IIIантиаритмічних засобів (наприклад, хінідин, аміодарон, соталол, дофетилід);
- деякіантипсихотичні засоби (наприклад, тіоридазин);
- деякімакроліди (наприклад, еритроміцин);
- деякіантигістаміннізасоби (наприклад, терфенадин, астемізол);
- деякіхінолони (наприклад, гатифлоксацин, моксифлоксацин).

Перелік наведений вище, неповний, слід уникати комбінаціїз іншими окремими препаратами, які здатні значно подовжувати QT-інтервал (наприклад, з цисапридом, літєм).

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

Нейролептичні засоби метаболізуються системою цитохрому P₄₅₀ печінки. Засоби, які є інгібіторами системи цитохрому CYP 2D6 (наприклад, пароксетин, флуоксетин, хлорамфенікол дисульфірам ізоніазид, інгібітори MAO, оральні контрацептиви, меншою мірою буспірон, сертралін або циталопрам), можуть підвищити рівень хлорпротиксену в плазмі крові.

Одночасне застосування хлорпротиксену та засобів із антихолінергічною активністю посилює антихолінергічні ефекти.

Особливості застосування.

Імовірність розвитку злякисного 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. Серед пацієнтів, у яких спостерігалися летальні наслідки, переважають пацієнти з наявним органічним синдромом, розумовою загальмованістю, зловживанням опіатами та алкоголем.

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

Напади гострої глаукоми завдяки розширенню зіниці можуть виникати у пацієнтів із рідкісним станом малої глибини передньої камери та вузьким кутом камери.

Хлорпротиксен слід з обережністю застосовувати пацієнтам із серцевими хворобами в анамнезі або спадковим синдромом пролонгації QT через ризик злякисних аритмій.

До початку лікування хлорпротиксеном моніторинг ЕКГ є обов'язковим. Хлорпротиксен протипоказаний, якщо QT_c інтервал під час такого обстеження у чоловіків >450 мсек або >470 мсек у жінок. Протягом лікування необхідність моніторингу ЕКГ встановлюють індивідуально для пацієнта, дозу знижують, якщо QT подовжується, і припиняють терапію, якщо QT_c >500 мсек.

Рекомендується періодичний контроль рівнів електролітів.

Сумісного застосування з іншими нейролептиками слід уникати.

Подібно до інших нейролептиків, хлорпротиксен потрібно застосовувати з обережністю пацієнтам із органічним мозковим синдромом, судомами або з прогресуючими захворюваннями нирок, печінки та серцево-судинної системи; крім того, у пацієнтів із тяжкою формою міастенії, гіпертрофією простати.

Обережність необхідна при застосуванні пацієнтам із такою патологією:

- феохромоцитома;
- пролактинзалежні новоутворення;
- тяжка гіпотензія або ортостатичні порушення;
- хвороба Паркінсона;

- хвороби кровотворної системи;
- гіпертиреоз;
- розлади сечовипускання, затримка сечі, стеноз пілоруса, кишкова непрохідність.

Як і інші психотропні засоби, хлорпротиксен може змінювати чутливість організму до інсуліну та глюкози, що вимагає корекції інсулінової терапії у пацієнтів із діабетом. Пацієнти, які проходять тривалий курс лікування, особливо у великих дозах, повинні підлягати ретельному спостереженню та періодичному обстеженню з метою зниження дозування.

Про випадки венозного тромбоемболізму (ВТЕ) повідомлялося при застосуванні антипсихотичних засобів. Оскільки у пацієнтів, яким застосовують антипсихотичні засоби, часто присутні набуті фактори ризику ВТЕ, необхідно виявити всі можливі фактори ризику ВТЕ до початку та протягом лікування хлорпротиксеном і вжити запобіжних заходів.

При застосуванні деяких атипичних антипсихотиків у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях серед популяції пацієнтів із деменцією спостерігали підвищення ризику цереброваскулярних негативних явищ приблизно втричі. Механізм цього підвищеного ризику невідомий. Підвищений ризик не можна виключити для інших антипсихотиків та інших популяцій пацієнтів. Хлорпротиксен необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам із факторами ризику інсульту.

Пацієнти літнього віку особливо чутливі до постуральної гіпотензії

Клінічні дослідження показали, що пацієнти літнього віку з деменцією, яким застосовують антипсихотичні засоби, мають незначно підвищений ризик летального наслідку порівняно з тими, кому антипсихотичні засоби не застосовували. Даних для оцінки величини ризику недостатньо, причина підвищеного ризику невідома.

Хлорпротиксен не призначений для лікування розладів поведінки, пов'язаних із деменцією.

При застосуванні антипсихотичних засобів з ефектами α -адренергічної блокади повідомлялося про випадки розвитку пріапізму, і, можливо, хлорпротиксен також може поділяти таку здатність. Тяжкий пріапізм може вимагати медичного втручання. Пацієнти повинні бути проінформовані про необхідність невідкладної медичної допомоги у випадку розвитку ознак та симптомів пріапізму.

Допоміжні речовини.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічний досвід застосування вагітним обмежений. Хлорпротиксен не слід призначати у період вагітності, якщо тільки очікувана користь для пацієнтки не перевищує можливого ризику для плода.

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

Даних доклінічних досліджень недостатньо для оцінки репродуктивної токсичності.

Хлорпротиксен виявляється у грудному молоці в низьких концентраціях, його вплив на немовля при застосуванні терапевтичних доз є мало ймовірним. Доза, яку отримує немовля з молоком, становить приблизно 2 % від материнської щоденної дози, пов'язаної з масою тіла. Грудне вигодовування може тривати в період лікування хлорпротиксеном, якщо це є клінічно важливим, але рекомендується вести спостереження за немовлям, особливо в перші чотири тижні після народження.

Фертильність.

Повідомлялися випадки гіперпролактинемії галактореї, аменореї, відсутності еякуляції еректильної дисфункції Ці стани можуть мати негативний вплив на жіночу та/або чоловічу статеву функцію та фертильність.

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

Потенційний вплив на фертильність на тваринах не вивчався.

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

Хлорпротиксен – седативний засіб. Пацієнти, яким призначені психотропні лікарські засоби, можуть відчувати деяке зниження загальної уваги та концентрації і мають бути попереджені про можливість впливу їх лікування на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Дози встановлювати індивідуально, відповідно до стану пацієнта. Загалом, спочатку призначати невеликі дози, які слід збільшувати до оптимального ефективного рівня так швидко, як це можливо, ґрунтуючися на терапевтичному відгуку.

Шизофренія та інші психотичні стани, манія.

Початкова доза 50-100 мг/добу з поступовим збільшенням до досягнення оптимального ефекту. Звичайна оптимальна доза 300 мг на добу в окремих випадках може досягати 1200 мг/добу за потребою.

Підтримуюча доза звичайно становить 100-200 мг/добу.

Через седативну дію дозу слід розподілити на декілька прийомів: з меншими дозами вдень та більшою – ввечері.

Лікування стану абстиненції у хворих на алкоголізм та наркоманію.

500 мг на добу в розділених дозах протягом 7 діб. Після подолання періоду абстиненції дозу слід повільно зменшувати.

Підтримуюча доза 25+25+50 мг (1+1+2 таблетки по 25 мг) може стабілізувати стан і зменшувати ризик рецидиву. З часом можливе подальше зменшення дози.

Депресивні синдроми, неврози, психосоматичні розлади.

Мінімальна доза – 25 мг/добу. Дозу поступово підвищити до 75-100 мг/добу, в тяжких випадках – до 150 мг/добу. Добову дозу розділити на три прийоми, таким чином, застосовувати вранці 1/3 вечірньої дози.

Порушення сну.

25 мг за 1 годину до сну.

Епілепсія та олігофренія із психічними порушеннями.

Застосовувати до 100-125 мг/добу. Хворим на епілепсію необхідно підтримувати адекватну дозу протисудомних препаратів.

Хронічний біль.

Можливе застосування у комбінації з анальгетиками. Дозу поступово збільшити від 75-100 мг до 200-300 мг/добу.

Геріатрія.

Індивідуальний підбір дози в діапазоні 25-75 мг/добу.

Порушення функцій нирок та печінки.

Бажаним є ретельне дозування та, якщо можливо, визначення рівня в сироватці.

Таблетки проковтують, запиваючи водою.

Діти.

Хлорпротиксен не рекомендований для застосування дітям та підліткам, оскільки клінічних досліджень ефективності та безпеки у дітей та підлітків недостатньо.

Передозування.

Симптоми: сонливість, кома, шок, екстрапірамідні симптоми, гіпер- або гіпотермія. У тяжких випадках – ушкодження нирок.

При одночасному передозуванні разом із засобами, здатними впливати на серцеву діяльність, траплялися випадки змін на ЕКГ, пролонгації QT, Torsade de Pointes, серцевої зупинки та шлуночкових аритмій.

Лікування: симптоматична та підтримуюча терапія. Після прийому внутрішньо якнайшвидше потрібно провести промивання шлунка; можна призначити активоване вугілля. Слід вжити заходів для підтримки дихальної та серцево-судинної системи. Не слід застосовувати адреналін, оскільки може відбутися подальше зниження артеріального тиску. Судоми можуть бути усунуті за допомогою діазепаму, а екстрапірамідні симптоми – за допомогою біперидену.

Для дорослих летальними можуть бути дози 2,5-4 г, для дітей – приблизно 4 мг/кг маси тіла. Дорослі виживали після 10 г, а трирічна дитина – після прийому 1000 мг.

Побічні реакції.

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

Можливий розвиток екстрапірамідних симптомів, особливо в початковій фазі терапії. У більшості випадків вони коригуються зниженням дозувань і/або протипаркінсонічними препаратами. Регулярне профілактичне застосування останніх не рекомендується.

Рекомендується зниження дози або, якщо можливо, припинення терапії хлорпротиксеном.

У разі стійкої акаїзії рекомендується застосовувати бензодіазепін або пропронолол.

Частота побічних реакцій, наведена нижче в 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 $< 1/1000$) або дуже рідкісні ($< 1/10000$).

З боку серця	Часто	Тахікардія, посилене серцебиття.
	Рідкісні	Подовження інтервалу QT на ЕКГ.
З боку системи крові та лімфатичної системи	Рідкісні	Тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, агранулоцитоз.
З боку нервової системи	Дуже часто	Сонливість, запаморочення.
	Часто	Дистонія, головний біль.
	Нечасто	Пізня дискінезія, паркінсонізм, судоми, акаїзія.
	Дуже рідкісні	Злоякісний нейролептичний синдром.
Зорові порушення	Часто	Порушення акомодатії, зору.
	Нечасто	Рухи очей.
З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння	Рідкісні	Задишка.
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Сухість у роті, гіперсекреція слини.
	Часто	Запор, диспепсія, нудота.
	Нечасто	Блювання, діарея.

З боку нирок та сечовивідних шляхів Вагітність, пологи, перинатальний період	Нечасто	Розлади сечовипускання, затримка сечі.
	Невідома	Синдром відміни у новонароджених.
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Гіпергідроз.
	Нечасто	Висипання, свербіж, реакції фоточутливості, дерматит.
Скелетно-м'язові порушення	Часто	Міалгія.
	Нечасто	М'язова ригідність.
З боку ендокринної системи	Рідкісні	Гіперпролактинемія.
Розлади обміну речовин	Часто	Посилений апетит, збільшення маси тіла.
	Нечасто	Зменшення апетиту, зниження маси тіла.
	Рідкісні	Гіперглікемія, порушення толерантності до глюкози
З боку судин	Нечасто	Артеріальна гіпотензія, припливи.
	Дуже рідкісні	Венозний тромбоемболізм.
Загальні розлади та порушення в місці введення	Часто	Астенія, втома.
З боку імунної системи	Рідкісно	Гіперчутливість, анафілактична реакція.
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Нечасто	Порушення печінкових функціональних тестів.
	Дуже рідкісні	Жовтяниця.
З боку репродуктивної системи та грудних залоз	Нечасто	Відсутність еякуляції, еректильна дисфункція.
	Рідкісні	Гінекомастія, галакторея, аменорея.
Психічні розлади	Часто	Безсоння, тривожність, нервозність, зниження лібідо.

Існують повідомлення про рідкісні випадки пролонгації QTшлуночкових аритмій – фібриляції шлуночківшлуночкової тахікардії *torsade de pointes* і раптового летального наслідку при застосуванні лікарських засобів, що належать до терапевтичного класу антипсихотиків, у тому числі хлорпротиксену.

Раптове припинення застосування хлорпротиксену може спричинити симптоми відміни, найчастішими з яких є нудота, блювання, анорексія, діареяринорея, пітливість, міалгії парестезії, безсоння, невгамовність, тривожність та збудження. Пацієнти також можуть відчувати запаморочення, перемінні відчуття тепла або холоду та тремор. Симптоми звичайно починаються протягом 1-4 днів після припинення та зменшуються протягом 7-14 днів.

Про випадки пріапізму, стійкої, як правило, болісної ерекції статевого члена, яка може привести до еректильної дисфункції повідомлялося при застосуванні лікарських засобів, що належать до терапевтичного класу антипсихотиків, частота випадків невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Спеціальних умов зберігання немає.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 25 мг – 100 таблеток у контейнері; по 1 контейнеру в картонній коробці.

Таблетки по 50 мг – 50 таблеток у контейнері; по 1 контейнеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Х. Лундбек А/С / Н. Lundbeck A/S.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Оттіліавей 9, 2500 Валбі, Данія/Ottiliavej 9, 2500 Valby, Denmark