

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛЮАНКСОЛДЕПО
(FLUANXOL® DEPOT)

Склад:

діюча речовина: флюпентиксол;

1 мл розчину для ін'єкцій містить 20 мг циз(Z)-флюпентиксолу деканоату;

допоміжні речовини: тригліцериди середнього ланцюга.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, від безбарвного до ледь жовтуватого кольору олійний розчин, майже вільний від механічних включень.

Фармакотерапевтична група. Психолептичні засоби. Похідні тіоксантену.

Код АТХ N05A F01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флюпентиксол є нейролептиком з групи тіоксантену.

Антипсихотичний ефект нейролептиків пов'язують із блокадою дофамінових рецепторів, а також можливим залученням блокади 5HT-рецепторів. *In vitro* та *in vivo* флюпентиксол має високу спорідненість з обома дофаміновими D₁- і D₂-рецепторами. Атиповий антипсихотик, клозапін, має подібну до флюпентиксолу спорідненість з D₁- і D₂-рецепторами *in vitro* та *in vivo*.

Флюпентиксол має високу спорідненість з α₁-адренорецепторами і 5HT₂-рецепторами, хоча дещо нижчу, ніж хлорпротиксен, фенотіазини у високих дозуваннях та клозапін, але не має спорідненості з холінергічними мускариновими рецепторами. Він має слабкі антигістамінергічні властивості і не чинить блокуючої дії на α₂-адренорецептори. Як і більшість інших нейролептиків, флюпентиксол підвищує сироватковий рівень пролактину.

Терапевтична дія ін'єкцій флюпентиксолу деканоату є значно пролонгованішою порівняно з дією таблеток флюпентиксолу. Флюпентиксолу деканоат ефективний при лікуванні хронічних психозів. Антипсихотичний ефект посилюється з підвищенням дози. У нижньому та середньому діапазоні доз (до 100 мг/2 тижні) флюпентиксолу деканоат не проявляє седативного ефекту, тоді як деяку неспецифічну седативну реакцію можна очікувати при застосуванні вищих доз.

Флюпентиксолу деканоат особливо ефективний при лікуванні пацієнтів з апатією, усамітненням, депресією, відсутністю мотивації.

Флюпентиксолу деканоат забезпечує можливість безперервного лікування, що надзвичайно важливо для пацієнтів, які не виконують призначення лікаря. Флюпентиксолу деканоат таким чином запобігає розвитку частих рецидивів, які пов'язують із перериванням пацієнтами прийому пероральних лікарських засобів.

Фармакокінетика.

Після введення флюпентиксолу деканоат підлягає ферментативному розщепленню на активний компонент циз(Z)-флюпентиксол і деканову кислоту. Максимальна концентрація флюпентиксолу у сироватці крові досягається у кінці першого тижня після ін'єкції. Період напіввиведення становить 3 тижні (відображає вивільнення з депо), рівноважні концентрації встановлюються при повторному застосуванні протягом 3 місяців. Період напіввиведення (T_{1/2β}) циз(Z)-флюпентиксолу становить приблизно 35 годин і системний кліренс (Cl_s) – приблизно 0,29 л/хв. Зв'язування з протеїнами плазми – приблизно 99 %.

Флюпентиксол у невеликих кількостях проникає у грудне молоко.

Метаболіти не мають нейролептичної активності та виводяться головним чином з калом і частково – із сечею.

Кінетика лінійна. Фармакокінетично доза флюпентиксолу деканоату 40 мг/2 тижні еквівалентна щоденній пероральній дозі 10 мг флюпентиксолу.

Фармакокінетичні дослідження серед *пацієнтів літнього віку* не проводились. Однак для спорідненого препарату з групи тіоксантену – зуклопентиксолу – фармакокінетичні параметри великою мірою не залежать від віку пацієнтів.

При порушенні функцій нирок значного впливу на концентрацію препарату у плазмі крові не очікується.

Дані щодо впливу *порушення функцій печінки* на фармакокінетичні параметри препарату відсутні.

Клінічні характеристики.

Показання.

Підтримуюче лікування шизофренії та інших психозів, особливо з такими симптомами як галюцинації, марення та порушення мислення, ускладнені апатією, анергією, депресією та відлюдністю.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, які потребують застережень при застосуванні

Флюпентиксолу деканоат 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.

Флюпентиксолу деканоат може знижувати ефекти леводопи та адренергічних засобів, а комбінація з метоклопрамідом і піперазином підвищує ризик екстрапірамідних розладів.

Збільшення інтервалу QT, пов'язане із застосуванням антипсихотичних засобів, може загостритися завдяки сумісному застосуванню інших засобів, здатних значно подовжувати QT-інтервал. Слід уникати комбінації таких засобів. Відповідні 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 флюпентиксолу, також необхідно застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик пролонгації інтервалу QT і зловісних аритмій.

Особливості застосування.

Імовірність розвитку зловісного нейролептичного синдрому (гіпертермія, м'язова ригідність, порушення свідомості, дисфункція вегетативної нервової системи) існує при застосуванні будь-якого нейролептику. Ризик, можливо, вищий при застосуванні більш

потужних засобів. Серед летальних випадків переважали стани з вже існуючим органічним мозковим синдромом, розумовою загальмованістю, зловживанням опіатами та алкоголем.

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

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

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

Застосовувати флюпентиксолу деканоат у дозуваннях нижнього діапазону не рекомендується для лікування пацієнтів, які легко збуджуються або надто активних пацієнтів, оскільки його активуючий ефект може посилити такі характеристики.

Як інші антипсихотичні засоби, флюпентиксолу деканоат може змінювати профілі інсуліну та глюкози в організмі, 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 антипсихотиків, флюпентиксолу деканоат може призвести до подовження інтервалу QT. Існуюча пролонгація інтервалу QT може підвищити ризик зловласних аритмій. Тому флюпентиксолу деканоат необхідно з обережністю застосовувати у схильних до таких станів пацієнтів (з гіпокаліємією, гіпомагніємією або з генетичною схильністю), а також у пацієнтів 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 (ВТЕ). Оскільки пацієнти, які застосовують антипсихотичні засоби, часто мають набуті фактори ризику ВТЕ, всі ймовірні фактори ризику ВТЕ необхідно ідентифікувати до початку та протягом лікування флюпентиксолу деканоатом та провести профілактичні заходи.

При застосуванні антипсихотичних засобів, у т.ч. флюпентиксолу деканоату, повідомлялися випадки лейкопенії, нейтропенії та агранулоцитозу. Депоновані форми антипсихотичних засобів тривалої дії слід обережно застосовувати у комбінації з іншими засобами, яким властивий мієлосупресивний потенціал, оскільки ці форми не можуть бути швидко виведені з організму в умовах такої необхідності.

При застосуванні деяких атипичних антипсихотичних засобів у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях серед групи пацієнтів з деменцією спостерігали підвищення ризику церебро-васкулярних негативних явищ приблизно втричі. Механізм цього підвищеного ризику невідомий. Підвищений ризик не може бути виключений для інших антипсихотиків та інших популяцій пацієнтів. Флюпентиксолу деканоат необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з факторами ризику інсульту.

Дані клінічних досліджень свідчать, що пацієнти літнього віку з деменцією, які застосовують антипсихотичні засоби, мають дещо вищий ризик летального випадку, ніж пацієнти, які не застосовують ці засоби. Даних для точного визначення цього ризику недостатньо і причина підвищеного ризику невідома.

Флюпентиксолу деканоат не призначений для лікування поведінкових розладів, пов'язаних з деменцією.

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком суїцидальних думок, самоушкодження та самогубства. Цей ризик зберігається до настання значної ремісії. Оскільки покращення може не відбутися протягом перших кількох тижнів лікування або більше, стан пацієнтів слід ретельно контролювати увесь час, поки відбувається поліпшення. Загальний клінічний досвід показує, що ризик суїциду може збільшуватися на ранній стадії одужання. Інші психічні розлади, для лікування яких призначають флюпентиксол, також можуть

бути пов'язані з підвищеним ризиком самогубства та пов'язаних із цим подій. Крім того, ці стани можуть бути коморбідними з депресивним розладом. Слід проводити ті ж самі застережні заходи при лікуванні пацієнтів з великим депресивним розладом та іншими психічними розладами. Пацієнти з анамнезом подій, пов'язаних із самогубством, або пацієнти, які демонструють значну ступінь суїцидальних думок ще до початку лікування, як відомо, піддаються більшому ризику суїцидальних думок або спроб самогубства і потребують ретельного контролю під час лікування. Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних випробувань антидепресантів у пацієнтів із психічними розладами показав підвищений ризик суїцидальної поведінки у пацієнтів віком до 25 років, яким застосовували антидепресанти, порівняно з тими, хто приймав плацебо. Ретельне спостереження за пацієнтами і, зокрема, особами з високим ризиком повинно супроводжувати медикаментозну терапію, особливо на початку лікування і після зміни дози. Пацієнтів (та їх доглядачів) потрібно попередити про необхідність стежити за будь-яким клінічним погіршенням, суїцидальною поведінкою або думками та незвичними змінами в поведінці і звернутися до лікаря негайно, якщо ці симптоми виявляються.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Флюпентиксолу деканоат не слід застосовувати у період вагітності, якщо тільки очікувана користь для пацієнтки не перевищує теоретичного ризику для плода.

Новонароджені, матері яких приймали антипсихотичні засоби (у т. ч. флюпентиксолу деканоат) у третьому триместрі вагітності, можуть мати ризик побічних явищ, у т. ч. екстрапірамідні симптоми та/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.

Препарат виявляється у грудному молоці у низьких концентраціях, його вплив на немовля при застосуванні терапевтичних доз є малоймовірним. Доза, яку отримує немовля з молоком, становить < 0,5 % від материнської щоденної дози, зв'язаної з масою тіла.

Годування груддю може тривати у період лікування флюпентиксолу деканоатом, якщо це є клінічно важливим, але рекомендується вести спостереження за немовлям, особливо в перші 4 тижні після народження.

Фертильність

Повідомлялися випадки гіперпролактинемії, галактореї, аменореї, зниження лібідо, еректильної дисфункції та відсутності еякуляції (див. розділ «Побічні реакції»). Такі випадки можуть негативно впливати на статеву функції 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.

У доклінічних дослідженнях флюпентиксол певною мірою впливав на настання вагітності, але дози значно перевищували ті, що застосовуються у медичній практиці.

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

Флюанксол Депо є неседативним засобом у діапазоні нижніх та середніх дозувань (до 100 мг/2 тижні). Однак пацієнти, яким призначені психотропні лікарські засоби, можуть відчувати деяке зниження загальної уваги та концентрації і мають бути попереджені про можливість впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Дози препарату та інтервал між ін'єкціями визначати індивідуально для досягнення максимального пригнічення психотичних симптомів із мінімальними небажаними ефектами.

При підтримуючому лікуванні діапазон дозувань зазвичай становить 20-40 мг (1-2 мл) кожні 2-4 тижні. Деяким пацієнтам показані вищі дози або коротші інтервали між ін'єкціями. Флюпентиксолу деканоат непридатний для лікування пацієнтів, які потребують седації.

При переході з лікування пероральним флюпентиксолом на підтримуюче лікування флюпентиксолу деканоатом слід керуватися нижченаведеною схемою:

Пероральна добова доза (мг) $\times 4$ = доза флюпентиксолу деканоату (мг) кожні 2 тижні.

Пероральна добова доза (мг) $\times 8$ = доза флюпентиксолу деканоату (мг) кожні 4 тижні.

Пацієнтам слід продовжувати приймати пероральний флюпентиксол під час першого тижня після першої ін'єкції, але у зменшеній дозі.

При переході на лікування флюпентиксолу деканоатом з інших депонованих лікарських засобів слід керуватися співвідношенням: 40 мг флюпентиксолу деканоату відповідає 25 мг флуфеназину деканоату, 200 мг зуклопентиксолу деканоату або 50 мг галоперидолу деканоату.

Наступні дози та інтервали між ін'єкціями слід встановлювати відповідно до реакції пацієнта.

Пацієнти літнього віку. Необхідно призначати нижчі дози.

Порушення функцій нирок. Пацієнтам із порушеннями функцій нирок флюпентиксолу деканоат призначається у звичайних дозах.

Порушення функцій печінки. Рекомендується обережне визначення терапевтичної дози та, якщо можливо, визначення рівня препарату у сироватці крові.

Спосіб введення. Флюпентиксолу деканоат призначати у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції у верхній квадрант сідниці. Ін'єкції об'ємом понад 2 мл слід розподілити між двома місцями введення. Місцева переносимість добра.

Діти.

Застосування не рекомендується через недостатність клінічного досвіду.

Передозування.

Завдяки лікарській формі випадки передозування малоймовірні.

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

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

Лікування: симптоматичне та підтримуюче. Слід вжити заходів для 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. Судоми можна купірувати діазепамом, а екстрапірамідні симптоми – біпериденом.

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 перші кілька днів після ін'єкції та в початковій фазі терапії. У більшості випадків побічні ефекти коригуються зниженням дозувань і/або протипаркінсонічними препаратами. Регулярне профілактичне застосування останніх не рекомендується. Протипаркінсонічні засоби не усувають пізню дискінезію та можуть загострити її. Рекомендується зменшення дози або, якщо можливо, припинення терапії флюопентиксоллом. У випадках стійкої акатизії рекомендується застосовувати бензодіазепін або пропранолол.

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 невідомі (неможливо оцінити за наявними даними).

Система, орган, клас	Частота	Реакція
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, запаморочення, головний біль.
	Нечасто або рідкісні	Пізня дискінезія, дискінезія, паркінсонізм, розлади мовлення, судоми.
	Дуже рідкісні	Злоякісний нейролептичний синдром.
Порушення з боку органів зору	Часто	Порушення акомодатії, зору.
	Нечасто	Рухи очей.
Розлади дихання, грудної клітки та середостіння	Часто	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.
Вагітність, пологи, перинатальний період	Невідомі	Синдром відміни у новонароджених.
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Гіпергідроз, свербіж.
	Нечасто	Висипання, реакції фоточутливості, дерматит.
Скелетно-м'язові порушення	Часто	Міалгія.
	Нечасто	М'язова ригідність.
Ендокринні розлади	Рідкісні	Гіперпролактинемія.
Розлади харчування та обміну речовин	Часто	Посилення апетиту, збільшення маси тіла.
	Нечасто	Зниження апетиту.
	Рідкісні	Гіперглікемія, порушення толерантності глюкози.
Судинні розлади	Нечасто	Артеріальна гіпотензія, припливи.
	Дуже рідкісні	Венозна тромбоемболія.
Розлади імунної системи	Рідкісні	Гіперчутливість, анафілактична реакція.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Нечасто Дуже рідкісні	Порушення функціональних тестів. Жовтяниця.
Порушення репродуктивної системи та молочних залоз	Нечасто	Відсутність еякуляції, еректильна дисфункція.
	Рідкісні	Гінекомастія, галакторея, аменорея.
Психічні розлади	Часто	Безсоння, депресія, тривожність, нервозність, зниження лібідо.
	Нечасто	Стани сплутаності.
	Невідомо	Суїцидальні думки та поведінка*
Загальні розлади та порушення в місці введення	Часто	Астенія, підвищена втомлюваність.
	Нечасто	Реакція у місці ін'єкції.

* Випадки суїцидальних думок і суїцидальної поведінки були зареєстровані під час терапії флюпентиксолем або в ранні терміни після припинення лікування.

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 антипсихотичних засобів, у тому числі флюпентиксолу деканоату.

Раптове припинення застосування флюпентиксолу деканоату може спричинити симптоми відміни, найчастішими з яких є нудота, блювання, анорексія, діарея, ринорея, підвищена пітливість, міалгія, парестезія, безсоння, невгамовність, тривожність та збудження.

Пацієнти також можуть відчувати запаморочення, перемінні відчуття тепла або холоду та тремор. Симптоми зазвичай починаються протягом 1-4 днів після припинення та зменшуються протягом 7-14 днів.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати ампули в оригінальній картонній упаковці для захисту від світла.

Несумісність. Флюпентиксолу деканоат 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.

Оттіліавей 9, 2500 Валбі, Данія (Ottiliavej 9, 2500 Valby, Denmark).