

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛЮАНКСОЛ
(FLUANXOL®)

Склад:

діюча речовина: флюпентиксол (flupentixol);

1 таблетка містить флюпентиксолу дигідрохлорид відповідно 0,5 мг або 1 мг флюпентиксолу;

допоміжні речовини: бетадекс; лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; гідроксипропілцелюлоза; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; тальк; олія рослинна гідрогенізована; магнію стеарат;

оболонка: спирт полівініловий частково гідролізований, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172), макрогол 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

0,5 мг: круглі, злегка двоопуклі, жовтого кольору, вкриті плівковою оболонкою таблетки з маркуванням FD;

1 мг: овальні, злегка двоопуклі, жовтого кольору, вкриті плівковою оболонкою таблетки з маркуванням FF.

Фармакотерапевтична група. Психолептичні засоби. Похідні тіоксантену.

Код АТХ N05A F01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флюпентиксол є нейролептиком з групи тіоксантену.

Флюпентиксол – це суміш двох геометричних ізомерів, активного циз(Z)-флюпентиксолу і транс(E)-флюпентиксолу, приблизно у співвідношенні 1:1.

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

Циз(Z)-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 проявляє слабкі антигістамінергічні властивості і не чинить блокуючої дії на α₂-адренорецептори.

Як більшість інших нейролептиків, залежно від дози флюпентиксол підвищує сироватковий рівень пролактину.

Флюанксол має широкий спектр активності, що залежить від дози. Флюпентиксол у низьких дозах (1-2 мг/добу) спричиняє антидепресивний, анксиолітичний та активуючий ефект. У середніх дозах (3-25 мг/добу) флюпентиксол призначати для лікування гострих і хронічних психозів і в такому діапазоні дозувань практично не чинить неспецифічного седативного ефекту та непридатний для лікування пацієнтів із вираженим психомоторним збудженням. Крім значної редукції або повного усунення ядерних симптомів шизофренії, таких як галюцинації, марення та порушення мислення, флюпентиксол також має розгальмовуючі (антиаутистичні та активуючі) властивості, підвищує настрій, що робить флюпентиксол особливо корисним при лікуванні апатичних, усамітнених, депресивних пацієнтів зі слабкою мотивацією.

Антипсихотичний ефект посилюється з підвищенням дози; додатково слід очікувати деяку седатію. Флюпентиксол у всьому діапазоні доз спричиняє анксиолітичний ефект і навіть при застосуванні високих доз ефекти розгальмування та піднесення настрою зберігаються. Лікування високими дозами не підвищує частоту екстрапірамідних симптомів.

Фармакокінетика.

Наступні дані наведені для активного циз(Z)-ізомеру.

Біодоступність флюпентиксолу після внутрішнього прийому становить приблизно 40 %, а максимальна концентрація у сироватці крові досягається за 4-5 годин. Зв'язування з протеїнами плазми крові – приблизно 99 %. Метаболіти не мають нейролептичної активності.

Період напіввиведення ($T_{1/2\beta}$) становить приблизно 35 годин і системний кліренс (Cl_s) – приблизно 0,29 л/хв. Екскреція відбувається головним чином з калом і частково – із сечею.

Флюпентиксол у незначних кількостях проникає у грудне молоко.

Кінетика лінійна, рівноважні концентрації у плазмі крові досягаються за 7 днів.

Фармакокінетичні дослідження у пацієнтів літнього віку не проводилися. Однак для засобу з групи тіоксантену – зуклопентиксолу – фармакокінетичні параметри значно не залежать від віку пацієнтів.

На підставі зазначених вище характеристик можна припустити, що зниження функції нирок може не мати значного впливу на сироваткові рівні препарату.

Клінічні характеристики.

Показання.

Депресії, які супроводжуються тривожністю, астеною та втратою ініціативи.

Хронічні невротичні розлади, що супроводжуються тривожністю, депресією та бездіяльністю.

Психосоматичні розлади з астеничними реакціями.

Шизофренія та інші психози, особливо з такими симптомами як галюцинації, марення та порушення мислення, ускладнені апатією, анергією, пригніченим настроєм та усамітненням.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, які потребують застережень при застосуванні

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

Нейролептики можуть посилювати або зменшувати ефект антигіпертензивних засобів; гіпотензивний ефект гуанетидину та засобів, що аналогічно діють, послаблюється.

Сумісне застосування нейролептиків і літію підвищує ризик нейротоксичності.

Трициклічні антидепресанти та нейролептики взаємно пригнічують метаболізм один одного.

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

Збільшення інтервалу QT, пов'язане з використанням антипсихотичних засобів, може загостритись під час сумісного застосування з іншими засобами, здатними 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 тіоридазин);

- 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 (такими як 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 зловяжисних аритмій.

Особливості застосування.

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

Лікування: припинення застосування нейрорептика, симптоматичні та загальні підтримуючі заходи. Можна застосовувати 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 нейрорептики, флюпентиксол слід застосовувати з обережністю при лікуванні пацієнтів з органічним мозковим синдромом, судомами та прогресуючим захворюванням печінки.

Застосовувати флюпентиксол у дозуваннях до 25 мг/добу не рекомендується для лікування збудливих, гіперактивних пацієнтів, оскільки його активуючий ефект може посилити такі характеристики. Транквілізатори або нейрорептики седативної дії при переході на лікування флюпентиксолом слід відмінити поступово.

Як і інші антипсихотики, флюпентиксол 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 антипсихотичних засобів, флюпентиксол може призвести до подовження інтервалу QT. Існуюча пролонгація інтервалу QT може підвищити ризик зловяжисних аритмій. Тому флюпентиксол необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з підозрою на гіпокаліємію, гіпомагніємію або з генетичною схильністю до таких станів, 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 іншими антипсихотиками. 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. При застосуванні антипсихотичних засобів були зареєстровані випадки розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ). Оскільки пацієнти, які застосовують антипсихотичні препарати, часто мають набуті фактори ризику ВТЕ, слід визначати усі можливі фактори ризику ВТЕ до та під час лікування флюпентиксолем і проводити профілактичні заходи. При застосуванні деяких атипичних антипсихотичних засобів у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях серед популяції пацієнтів з 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. Флюпентиксол необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з факторами ризику інсульту.

Дані досліджень показали, що пацієнти літнього віку з деменцією, які отримували антипсихотичні препарати, мають дещо підвищений ризик летального наслідку порівняно з тими, хто не отримував такі засоби лікування. Даних для точної оцінки величини ризику недостатньо, і причина підвищеного ризику невідома.

Флюпентиксол не показаний для лікування поведінкових порушень, пов'язаних із деменцією.

Допоміжні речовини

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Флюпентиксол 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 тому числі флюпентиксол) у III триместрі вагітності, мають ризик розвитку побічних реакцій, включаючи екстрапірамідні та/або симптоми відміни, тяжкість і тривалість яких може змінюватися після пологів. Повідомлялося про збудження, гіпертонію, гіпотонію, тремор, сонливість, розлади дихання або розлади харчування. Отже, слід ретельно контролювати стан новонароджених.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

Препарат виявляється у грудному молоці в низьких концентраціях, тому його вплив на немовля при застосуванні терапевтичних доз є малоймовірним. Доза, яку отримує немовля з грудним молоком, становить <0,5 % материнської щоденної дози, зв'язаної з масою тіла. Грудне годування може тривати в період лікування флюпентиксолем, якщо це є клінічно важливим, але рекомендується вести спостереження за немовлям, особливо у перші 4 тижні після народження.

Фертильність

Повідомлялося про такі побічні ефекти як гіперпролактинемія, галакторея, аменорея, зниження лібідо, 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 статеві дисфункції, 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.

Флюанксол є неседативним засобом у діапазоні нижніх та середніх доз. Однак пацієнти, яким призначені психотропні лікарські засоби, можуть відчувати деяке зниження загальної уваги та концентрації та повинні бути попереджені про можливість впливу їх лікування на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Депресії. Хронічні невротичні розлади. Психосоматичні розлади

Спочатку 1 мг на добу як разова доза вранці або по 0,5 мг двічі на добу. Через тиждень дозу можна підвищити до 2 мг/добу, якщо клінічна реакція є недостатньою. Щоденну дозу, більшу за 2 мг, слід розподілити на окремі прийоми максимум до 3 мг.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку слід призначати половину рекомендованої дози, тобто 0,5-1,5 мг/добу.

Пацієнти зазвичай починають реагувати на флюпентиксол протягом двох або трьох днів застосування препарату. Якщо при застосуванні максимальної дози протягом тижня ефект не досягається, препарат слід відмінити.

Дорослі

Шизофренія та інші психози

Дози препарату визначаються індивідуально, відповідно до стану пацієнта. У цілому, спочатку необхідно застосовувати малі дози та підвищувати їх до оптимально ефективного рівня якнайскоріше, відповідно до терапевтичного ефекту.

Спочатку – 3-15 мг/добу за 2 або 3 прийоми, підвищуючи при необхідності до 40 мг/добу.

Підтримуюча доза зазвичай становить 5-20 мг/добу, її можна приймати одноразово вранці щодня.

Пацієнти літнього віку. Необхідно призначати нижчі дози.

Порушення функцій нирок. Флюпентиксол призначати у звичайних дозах.

Порушення функцій печінки. Рекомендується обережне добирання терапевтичної дози та, у разі можливості, визначення рівня препарату у сироватці крові.

Таблетки проковтувати, запиваючи водою.

Діти.

Застосування препарату не рекомендується через недостатність клінічних даних.

Передозування.

Симптоми: сонливість, кома, екстрапірамідні симптоми, судоми, шок, гіпо- або гіпертермія. 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: симптоматичне та підтримуюче. Якнайшвидше слід провести промивання шлунка та застосувати сорбенти. Слід вжити 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. Судоми можна лікувати за допомогою діазепаму, а екстрапірамідні симптоми – біпериденом.

Побічні реакції.

Небажані ефекти у більшості випадків є додозалежними. 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 і/або протипаркінсонічними препаратами. Регулярне профілактичне застосування останніх не рекомендується. Протипаркінсонічні засоби не усувають пізню дискінезію та можуть загострити її. Рекомендується зменшити дози або, якщо можливо, припинити лікування флюпентиксолом. У випадках стійкої акатизії рекомендується застосовувати бензодіазепін або пропранолол.

Побічні реакції за частотою у нижченаведеній таблиці визначаються 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).

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, акатизія, гіперкінезія, гіпокінезія.
	Часто	Тремор, дистонія, запаморочення, головний біль.
	Нечасто або рідкісні	Пізня дискінезія, дискінезія, паркінсонізм, розлади мовлення, судоми.
	Дуже рідкісні	Злоякісний нейролептичний синдром.
З боку органів зору	Часто	Порушення акомодатції, зору.
	Нечасто	Рухи очей.
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Часто	Задишка.
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Сухість у роті.
	Часто	Гіперсекреція слини, запор, блювання, диспепсія, діарея.
	Нечасто	Абдомінальний біль, нудота, метеоризм.
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Часто	Розлади сечовипускання, затримка сечі.
Вагітність, пологи, перинатальний період	Невідомі	Синдром відміни у новонароджених.
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Гіпергідроз, свербіж.
	Нечасто	Висипання, реакції фоточутливості, дерматит.
З боку скелетно-м'язової системи	Часто	Міалгія.
	Нечасто	М'язова ригідність.
З боку ендокринної системи	Рідкісні	Гіперпролактинемія.
З боку харчування та обміну речовин	Часто	Посилений апетит, збільшення маси тіла.
	Нечасто	Знижений апетит.
	Рідкісні	Гіперглікемія, порушення толерантності до глюкози.

З боку судин	Нечасто Дуже рідкісні	Артеріальна гіпотензія, припливи. Венозний тромбоемболізм.
Загальні розлади та порушення у місці введення	Часто	Астенія, підвищена втомлюваність.
З боку імунної системи	Рідкісні	Гіперчутливість, анафілактична реакція.
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Нечасто	Порушення функціональних тестів.
	Дуже рідкісні	Жовтяниця.
З боку репродуктивної системи та грудних залоз	Нечасто	Відсутність еякуляції, еректильна дисфункція.
	Рідкісні	Гінекомастія, галакторея, аменорея.
З боку психіки	Часто	Безсоння, депресія, нервозність, збудження, зниження лібідо.
	Нечасто	Сплутаність свідомості.
	Невідомо	Суїцидальні думки та поведінка*

* Випадки суїцидальних думок і суїцидальної поведінки були зареєстровані під час терапії флюпентиксолом 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 антипсихотиків, у тому числі флюпентиксолу.

Раптове припинення застосування флюпентиксолу може спричинити симптоми відміни, найчастішими з яких є нудота, блювання, анорексія, діарея, ринорея, пітливість, міалгії, парестезії, 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 лікування та зменшуються протягом 7-14 днів.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Спеціальних умов зберігання немає. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

100 таблеток у пластиковому контейнері у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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