

ФЛЮАНКСОЛ**(цис(Z)-флупентиксола деканоат)****ИНСТРУКЦИЯ**по медицинскому применению препарата
ФЛЮАНКСОЛ**Регистрационный номер:****Торговое название:** ФЛЮАНКСОЛ**Международное непатентованное название:** флупентиксол**Лекарственная форма:** раствор для внутримышечного введения (масляный)**Состав**1 мл масляного раствора содержит: *активное вещество* – цис(Z)-флупентиксола деканоат 20 мг; *вспомогательные вещества* – триглицериды средней цепи.**Описание**

Прозрачное, от бесцветного до слегка желтоватого цвета масло, практически свободное от частиц.

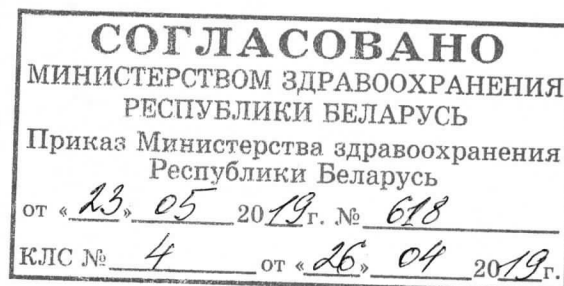
Фармакотерапевтическая группаАнтипсихотические средства, производные тиоксантена.
Код АТХ: N05AF01.**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Флупентиксол является антипсихотическим средством группы тиоксантенов.

Антипсихотическое действие нейролептиков связано с блокадой дофаминовых рецепторов, а также, возможно, блокадой 5-НТ рецепторов.

In vitro и *in vivo* флупентиксол обладает высоким сродством к дофаминовым рецепторам D₁ и D₂, в то время как флуфеназин *in vivo* в основном селективен к D₂. Подобно флупентиксолу клозапин обладает сродством к D₁ и D₂ рецепторам *in vitro* и *in vivo*. Флупентиксол имеет высокую степень сродства к α₁-адренорецепторам и 5-НТ₂-рецепторам, но более низкую, чем хлорпротиксен, фенотиазины в высокой дозе и клозапин, и не имеет сродства к холинергическим мускариновым рецепторам. Обладает слабыми антигистаминергическими свойствами и не ингибирует α₂-адренорецепторы.

Во всех поведенческих моделях для антипсихотической активности (блокирование дофаминовых рецепторов) флупентиксол показал выраженное антипсихотическое действие. Было продемонстрировано соотношение между моделями *in vivo*, сродством к дофаминовым рецепторам D₂ *in vitro* и средней суточной пероральной дозой антипсихотика.



7128 - 2019

Периоральные движения у крыс зависят от стимуляции D₁ рецепторов или блокады D₂ рецепторов. Подавление этих движений возможно при введении флупентиксола. Кроме того, результаты исследований на обезьянах свидетельствуют, что оральная гиперкинез чаще связан со стимуляцией D₁ рецепторов и в меньшей степени со сверхчувствительностью D₂ рецепторов. Это приводит к предположению, что активация D₁ рецепторов объясняет аналогичное действие у человека, т.е. дискинезии. Таким образом, необходима блокада D₁ рецепторов.

Как большинство других антипсихотиков флупентиксол дозозависимо повышает уровень пролактина в сыворотке крови.

В ходе фармакологических исследований установлено, что масляный раствор флупентиксола деканоата обладает пролонгированным антипсихотическим действием, при этом для поддержания достигнутого эффекта на протяжении длительного периода времени требуется меньшая доза раствора для инъекций по сравнению с суточной пероральной дозой. Только очень высокие дозы флупентиксола деканоата могут незначительно продлить время сна у мышей, вызванного алкоголем и барбитуратами, что свидетельствует об очень слабом седативном действии при клиническом применении.

В клинической практике Флюанксол раствор для внутримышечного введения назначается для поддерживающей терапии пациентов с хроническими психозами. Антипсихотическое действие усиливается с увеличением дозы. В низких и средних дозах (до 100 мг через две недели) флупентиксола деканоат не имеет седативного эффекта, который может ожидать при последующем использовании лекарственного средства в более высоких дозах.

Флюанксол особенно эффективен при лечении пациентов с апатией, аутизмом, депрессией, отсутствием мотивации.

Флюанксол позволяет проводить непрерывное антипсихотическое лечение, предотвращает развитие частых рецидивов, связанных с несоблюдением пациентами режима приема пероральных лекарственных средств.

Фармакокинетика

Абсорбция

Максимальная концентрация в сыворотке крови (T_{max}) после внутримышечного введения достигается в течение 3-7 дней. Средний период полувыведения (отражающий модифицированное высвобождение) составляет около 3 недель, равновесная концентрация устанавливается примерно через 3 месяца повторных введений лекарственного средства.

Распределение

Кажущийся объем распределения (V_d)_в составляет около 14,1 л/кг. Связывание с белками плазмы крови около 99%. Флупентиксол проникает через плацентарный барьер.

Биотрансформация

Флупентиксол преимущественно метаболизируется путем сульфоксидирования, N-деалкилирования боковой цепи и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Метаболиты не обладают антипсихотической активностью. Содержание флупентиксола превышает содержание его метаболитов в мозге и других тканях.

Элиминация

Период полувыведения из плазмы крови ($t_{1/2\beta}$) составляет примерно 35 часов. Системный плазменный клиренс (Cl_s) – приблизительно 0,29 л/мин. Флупентиксол выводится преимущественно через кишечник и в незначительной степени почками.

В небольших количествах флупентиксол выделяется с грудным молоком. Соотношение концентрации в молоке и плазме крови составляло около 1,3.

Линейность

Фармакокинетика лекарственного препарата линейная. Минимальная концентрация флупентиксола составляет около 6 нмоль/л в равновесном состоянии после введения 40 мг флупентиксола деканоата каждые 2 недели.

Пожилые пациенты

Фармакокинетика у пожилых пациентов не изучалась. Однако фармакокинетические параметры подобного препарата зуклопентиксола не зависят от возраста пациентов.

Нарушение функции почек

Фармакокинетика у пациентов с нарушением функции почек не изучалась. На основании данных по выведению можно предположить, что нарушение функции почек не окажет значимого воздействия на концентрацию флупентиксола в сыворотке крови.

Нарушение функции печени

Фармакокинетика у пациентов с нарушением функции печени не изучалась.

Показания к применению

Психотические расстройства за исключением депрессий.

Способ применения и дозы**Режим дозирования****Взрослые**

Доза и интервал между инъекциями определяются индивидуально в зависимости от состояния пациента.

Для поддерживающей терапии доза обычно составляет 20-40 мг (1-2 мл) каждые 2-4 недели в зависимости от терапевтического эффекта.

Некоторым пациентам могут быть необходимы более высокие дозы или более короткие интервалы между инъекциями. Если объем раствора для инъекции превышает 2 мл, рекомендуется распределить инъекцию между 2 местами введения. Флюанксол не применяется у пациентов, нуждающихся в седации.

При переходе с терапии пероральным Флюанксолом на поддерживающее лечение Флюанксолом, вводимым внутримышечно, следует руководствоваться следующей схемой:

x мг Флюанксолола перорально эквивалентно 4x мг Флюанксолола внутримышечно каждые 2 недели.

х мг Флюанксола перорально эквивалентно 8х мг Флюанксола внутримышечно каждые 4 недели.

Пациентам следует продолжать принимать Флюанксол перорально во время 1-й недели после 1-й инъекции, а затем постепенно снижать дозу.

Пожилые пациенты

Следует соблюдать осторожность при назначении пожилым пациентам.

Дети

Опыт применения у детей отсутствует.

Нарушение функции почек

Пациентам с нарушением функции почек лекарственный препарат может назначаться в обычных дозах.

Нарушение функции печени

Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с нарушением функции печени.

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения зависит от характера заболевания. Пациентам с хроническими психозами может потребоваться терапия в течение нескольких лет.

Для внутримышечных инъекций.

Флюанксол раствор для внутримышечного введения можно смешивать с лекарственным препаратом Клопиксол-Акуфаз и нельзя смешивать с другими растворами для инъекций.

Побочное действие

Наиболее распространенные побочные эффекты, которые могут встречаться у более 10% пациентов, – сухость во рту, сонливость, акатизия, гиперкинезия, гипокинезия.

Большинство нежелательных реакций являются дозозависимыми. Частота возникновения нежелательных реакций и их интенсивность наиболее выражены на ранних этапах лечения и обычно снижаются по мере продолжения терапии.

Могут возникать двигательные расстройства, особенно в начале лечения. В большинстве случаев эти нежелательные реакции успешно контролируются путем снижения дозы и/или применения противопаркинсонических средств. Однако рутинное использование противопаркинсонических средств для профилактики нежелательных реакций не рекомендуется. Они не облегчают проявлений поздней дискинезии и могут ухудшить их. Рекомендуется снижение дозы или, если возможно, прекращение терапии. При персистирующей акатизии могут помочь бензодиазепины или пропранолол.

Частота побочных эффектов указана как: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), либо неизвестно (нельзя оценить на основании существующих данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: гиперчувствительность, анафилактические реакции.

Эндокринные нарушения

Редко: гиперпролактинемия.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: повышение аппетита, увеличение массы тела.

Нечасто: снижение аппетита.

Редко: гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе.

Психические нарушения

Часто: бессонница, депрессия, нервозность, житация, снижение либидо.

Нечасто: спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: сонливость, акатизия, гиперкинезия, гипокинезия.

Часто: тремор, дистония, головокружение, головная боль.

Нечасто: поздняя дискинезия, дискинезия, паркинсонизм, расстройства речи, судорожные расстройства.

Очень редко: злокачественный нейролептический синдром.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нарушение аккомодации, нарушение зрения.

Нечасто: движение глазных яблок.

Нарушения со стороны сердца

Часто: тахикардия, сердцебиение.

Редко: удлинение интервала QT.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: снижение артериального давления, «приливы».

Очень редко: венозная тромбоэмболия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: одышка.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: сухость во рту.

Часто: повышенное слюноотделение, запор, рвота, диспепсия, диарея.

Нечасто: боль в животе, тошнота, метеоризм.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: изменение лабораторных показателей функции печени.

Очень редко: желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: гипергидроз, зуд.

Нечасто: сыпь, фотосенсибилизация, дерматит.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: миалгия.

Нечасто: мышечная ригидность.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: нарушение мочеиспускания, задержка мочи.

Беременность, послеродовые и перинатальные состояния

Неизвестно: синдром «отмены» у новорожденных.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: нарушения эякуляции, эректильная дисфункция.

Редко: гинекомастия, галакторея, аменорея.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: астения, утомляемость.

Нечасто: реакция в месте инъекции.

При приеме флупентиксола, как и при приеме других антипсихотических средств, наблюдались редкие случаи удлинения интервала QT, желудочковых аритмий (фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия), пируэтной желудочковой тахикардии (torsade de pointes) и внезапной смерти.

Резкое прекращение приема флупентиксола может привести к развитию синдрома «отмены». Наиболее частые симптомы – тошнота, рвота, анорексия, диарея, ринорея, потоотделение, миалгии, парестезии, бессонница, нервозность, тревога и агитация. Пациенты могут также испытывать головокружение, ощущения тепла/холода и тремор. Симптомы, как правило, начинаются в течение 1-4 дней после прекращения приема лекарственного средства и уменьшаются в течение 1-2 недель.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ.

Угнетение ЦНС независимо от причины (например, интоксикация алкоголем, барбитуратами или опиатами), сосудистый коллапс, кома.

Передозировка

В связи со способом применения симптомы передозировки маловероятны.

Симптомы

Сонливость, кома, экстрапирамидные симптомы (двигательные расстройства), судороги, шок, гипертермия или гипотермия.

При передозировке флупентиксола у пациентов, одновременно принимающих препараты, оказывающие влияние на сердечную деятельность, сообщалось о развитии изменений на ЭКГ, удлинении интервала QT, пируэтной желудочковой тахикардии, случаях остановки сердца и желудочковых аритмиях.

Лечение

Лечение симптоматическое и поддерживающее. Как можно быстрее должно быть проведено промывание желудка при пероральном приеме лекарственного средства, рекомендуется применение активированного угля. Должны быть

приняты меры, направленные на поддержание деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Не следует использовать эпинефрин (адреналин), т.к. это может привести к последующему понижению артериального давления. Судороги можно купировать диазепамом, а двигательные расстройства – бипериденом.

Меры предосторожности

Злокачественный нейролептический синдром

При приеме антипсихотических средств сообщалось о случаях развития злокачественного нейролептического синдрома со следующими симптомами: гипертермия, мышечная ригидность, дисфункция вегетативной нервной системы, нарушение сознания и повышенное содержание креатинкиназы в сыворотке крови.

Риск может быть выше при приеме сильнодействующего средства.

Среди случаев с летальным исходом больше всего пациентов с имеющимся органическим мозговым синдромом, задержкой умственного развития и злоупотребляющих опиатами или алкоголем.

Лечение: прекращение приема антипсихотических средств, симптоматическое и общее поддерживающее стационарное лечение. Симптомы могут сохраняться в течение недели после прекращения приема пероральных антипсихотиков или немного дольше, если они вызваны лекарственной формой пролонгированного действия.

Флупентиксол должен применяться с осторожностью у пациентов с органическим мозговым синдромом, судорожными расстройствами и тяжелым заболеванием печени.

Флупентиксол в дозах до 25 мг/сутки не рекомендуется для применения у возбудимых, гиперактивных пациентов, поскольку активирующий эффект лекарственного средства может усилить эти симптомы. Если пациент уже принимает седативные или антипсихотические средства, то отменять их следует постепенно.

Флупентиксол может изменить концентрацию инсулина и глюкозы в крови, поэтому пациентам с сахарным диабетом может потребоваться коррекция доз гипогликемических препаратов.

Чтобы принять решение о возможности уменьшения поддерживаемой дозы при длительной терапии, особенно максимальными суточными дозами, необходимо проводить регулярный контроль состояния пациентов.

Флупентиксол может вызвать удлинение интервала QT. Постоянно удлиненные интервалы QT могут повысить риск возникновения злокачественных аритмий. Поэтому флупентиксол следует применять с осторожностью у пациентов с гипокалиемией, гипомагниемией; пациентов, генетически предрасположенных к развитию аритмии; пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, например, удлинением интервала QT, выраженной брадикардией (<50 ударов/минута), недавно перенесенным инфарктом миокарда, декомпенсированной сердечной недостаточностью или сердечной аритмией.

Следует избегать одновременного применения других антипсихотических средств.

Сообщалось о развитии венозной тромбоэмболии на фоне приема антипсихотических средств. В связи с тем, что пациенты, находящиеся на лечении антипсихотическими средствами, часто входят в группу риска развития венозной тромбоэмболии, до начала и во время лечения флупентиксолом необходимо определить факторы риска развития венозной тромбоэмболии и принять профилактические меры.

При приеме антипсихотических средств, в том числе флупентиксола деканоата, зарегистрированы случаи лейкопении, нейтропении и агранулоцитоза. Депо формы антипсихотических средств длительного действия следует применять с осторожностью в комбинации с другими лекарственными средствами, обладающими миелодепрессивным действием в связи с тем, что в случае необходимости данные лекарственные средства не могут быть быстро выведены из организма.

Пожилые пациенты

Цереброваскулярные побочные реакции

У пациентов с риском развития инсульта следует применять флупентиксол с осторожностью.

В ходе рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований применения некоторых атипичных антипсихотических препаратов у пациентов с деменцией наблюдалось 3-кратное увеличение риска возникновения цереброваскулярных нежелательных реакций. Механизм такого повышения риска неизвестен. Нельзя исключать повышение риска и при применении других антипсихотических средств у других групп пациентов.

Повышенный уровень смертности у пожилых пациентов с деменцией

Данные двух больших наблюдательных исследований показали, что у пожилых пациентов с деменцией, принимавших антипсихотические средства, отмечалось незначительное повышение риска смерти, по сравнению с пациентами, не принимавшими антипсихотики. Для точной оценки величины риска и причин его повышения данных недостаточно.

Флупентиксол не зарегистрирован для лечения поведенческих расстройств у пожилых пациентов с деменцией.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Во время беременности Флюанксол следует применять только в случае крайней необходимости.

У новорожденных, чьи матери принимали антипсихотические средства (в т.ч. Флюанксол) во время третьего триместра беременности, существует риск развития нежелательных реакций, включая экстрапирамидные симптомы и/или синдром «отмены», которые после рождения могут варьироваться по тяжести и продолжительности. Зарегистрированы случаи ажитации, гипертонии, гипотонии, тремора, сонливости, угнетения дыхания и трудности с кормлением. Таким образом, за новорожденными должно вестись тщательное наблюдение.

В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность.

Лактация

Во время грудного вскармливания Флюанксол может применяться только, если это признано клинически необходимым. В этом случае рекомендуется наблюдать за состоянием новорожденного, особенно в первые 4 недели после рождения.

Флюанксол выделяется с грудным молоком в таких небольших концентрациях, что не может оказывать терапевтическое воздействие на новорожденных. Доза, усваиваемая ребенком, составляет менее 0,5% дозы, принимаемой матерью, относительно массы тела.

Фертильность

У человека зарегистрированы сообщения о следующих нежелательных явлениях: гиперпролактинемия, галакторея, аменорея, эректильная дисфункция и недостаточность эякуляции. Эти явления могут оказать негативное влияние на половую функцию и фертильность у женщин и/или мужчин.

При развитии клинически значимой гиперпролактинемии, галактореи, аменореи или сексуальной дисфункции рекомендуется уменьшить дозу (если это возможно) или прекратить прием препарата. Данные эффекты являются обратимыми при прекращении приема препарата.

В доклинических исследованиях фертильности на крысах флупентиксол незначительно влиял на коэффициент беременности у самок. Данный эффект наблюдался при дозах, значительно превышающих применяемые в клинической практике.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Флюанксол может оказывать небольшое или умеренное воздействие на способность управлять транспортными средствами и механизмами, особенно в начале лечения или при увеличении дозы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Флупентиксол может усилить седативное действие алкоголя, действие барбитуратов и других угнетающих ЦНС веществ.

Антипсихотические средства могут усиливать или ослаблять эффект антигипертензивных средств. Антипсихотические средства снижают антигипертензивное действие гуанетидина и аналогично действующих препаратов.

Одновременное применение антипсихотических средств и лития повышает риск нейротоксичности. Трициклические антидепрессанты и антипсихотики взаимно ингибируют метаболизм друг друга.

Флупентиксол может снижать эффективность леводопы и действие адренергических препаратов.

Одновременное применение с метоклопрамидом и пиперазином увеличивает риск развития экстрапирамидных нарушений.

Совместный приём со следующими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, не рекомендуется:

- антиаритмические лекарственные средства IA и III класса, (например, хинидин, амиодарон, соталол);

- некоторые антипсихотические лекарственные средства (например, тиоридазин);
- некоторые антибиотики-макролиды (например, эритромицин);
- некоторые антигистаминные препараты (например, терфенадин, астемизол);
- некоторые антибиотики хинолонового ряда (например, моксифлоксацин).

Данный перечень неполный, также следует избегать одновременного применения других лекарственных средств, которые могут вызвать существенное удлинение интервала QT (такие как цизаприд, литий).

Следует с осторожностью применять одновременно лекарственные средства, вызывающие электролитные нарушения, такие как тиазидные диуретики (гипокалиемия), и способные повысить концентрацию флупентиксола в плазме крови в связи с возможным увеличением риска удлинения интервала QT и развития злокачественной аритмии.

Форма выпуска

Раствор для внутримышечного введения (масляный) 20 мг/мл.

Упаковка

По 1 мл в ампулу из бесцветного стекла типа 1 (Евр. Ф.). 10 ампул с инструкцией по применению в картонной пачке с перфорированным контролем первого вскрытия (язычком для вскрытия) на подложке из картона, приклеенной к дну пачки.

На ампулу нанесена красная точка, указывающая место разлома.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C в защищенном от света месте.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок хранения

4 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Название и адрес производителя

Х. Лундбек А/О

Оттиливай 9,

2500 Вальбю,

Дания.

Агентство в РБ

г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402.

Тел.: (+375 17) 242 16 33, факс: (+375 17) 242 16 40.