

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА КОМИСИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към РУ	3302, 30.10.08
Одобрено:	22/16.09.08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fluanxol Depot 20 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Цис(Z)-флупентиксол деканоат 20 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

20 mg/ml: Прозрачно, безцветно до леко жълтеникаво масло, практически чисто от частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Поддържащо лечение на шизофрения и други психози, особено със симптоми като халюцинации, налудности и нарушения в мисловния процес, протичащи с апатия, липса на енергия, депресия и изолация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Дозировката и интервала между отделните апликации трябва да бъдат индивидуално определени за всеки пациент с цел да се постигне максимално потискане на психотичните симптоми при минимални нежелани лекарствени реакции.

Флупентиксол деканоат 20 mg/ml:

При поддържащата терапия обикновено дозата варира между 20-40 mg (1-2 ml) през интервал от 2 до 4 седмици в зависимост от отговора.

Някои пациенти могат да се нуждаят от по-високи дози или по-кратки интервали между апликациите. Флупентиксол деканоат 20 mg/ml е неподходящ при пациенти, които се нуждаят от седирание. Еднократен обем при инжектиране по-голям от 2 ml трябва да бъде приложен на две различни места.

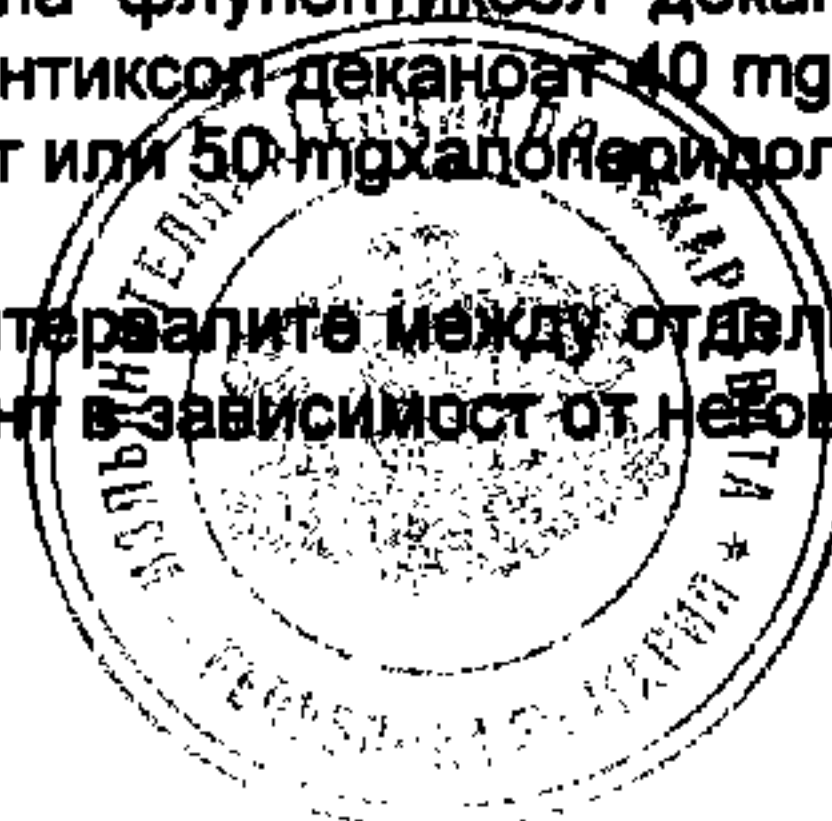
Когато се преминава от перорален флупентиксол към поддържащо лечение с флупентиксол деканоат трябва да се спазват следните препоръки:

- Дневната доза пер ос, умножена по 4 отговаря на дозата деканоат, прилагана на всеки 2 седмици.
- Дневната доза пер ос, умножена по 8 отговаря на дозата деканоат, прилагана на всеки 4 седмици.

Пероралният флупентиксол трябва да продължи да се приема през първата седмица след първата Depot инжекция, но в намаляващи дози.

Пациентите, които преминават от друг Depot препарат на флупентиксол деканоат трябва да спазват следното съотношение между препаратите: флупентиксол деканоат 40 mg отговаря на 25 mg флуфеназин деканоат, 200 mg цуклопентиксол деканоат или 50 mg халоперидол деканоат.

Последователните дози флупентиксол деканоат, както и интервалите между отделните апликации трябва да бъдат индивидуално преценени при всеки пациент в зависимост от неговия отговор.



Пациенти в напреднала възраст

Пациентите в напреднала възраст трябва да приемат най-ниската ефективна доза

Намалена бъбречна функция

Флупентиксол деканоат може да бъде прилаган в обичайни дози при пациенти с намалена бъбречна функция.

Намалена чернодробна функция

Препоръчва се внимателно дозиране и по възможност мониториране на серумните концентрации.

Деца

Флупентиксол деканоат не се препоръчва за употреба при деца поради липса на клиничен опит.

Начин на приложение

Флупентиксол деканоат се прилага като интрамускулна инжекция в горния външен квадрант на глутеалния мускул. Обеми по-големи от 2 ml трябва да бъдат разпределени на две места. Локалната поносимост е добра.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Съдов колапс, потиснато съзнание поради различни причини (напр. интоксикация с алкохол, барбитурати или опиати), кома.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Възможността за развитие на малигнен невролептичен синдром (хипертермия, мускулна ригидност, флукуация на съзнанието, нестабилност на вегетативната нервна система) съществува при всички невролептици. Рискът е вероятно по-голям при по-мощните агенти. Пациенти със съществуващ преди това органичен мозъчен синдром, умствено изоставане, опиятна и алкохолна зависимост са много по-често срещани сред съобщените фатални случаи.

Лечение: Прекратяване на невролептика. Симптоматично лечение и общи поддържащи мерки. Дантролен и бромокриптин могат да бъдат от полза.

Симптомите могат да персистират повече от седмица след преустановяване приема на перорален невролептик и по-дълго, когато са използвани Depot форми на препарата. Както при другите невролептици, флупентиксол деканоат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с органичен мозъчен синдром, конвулсии и чернодробно заболяване в напреднала фаза.

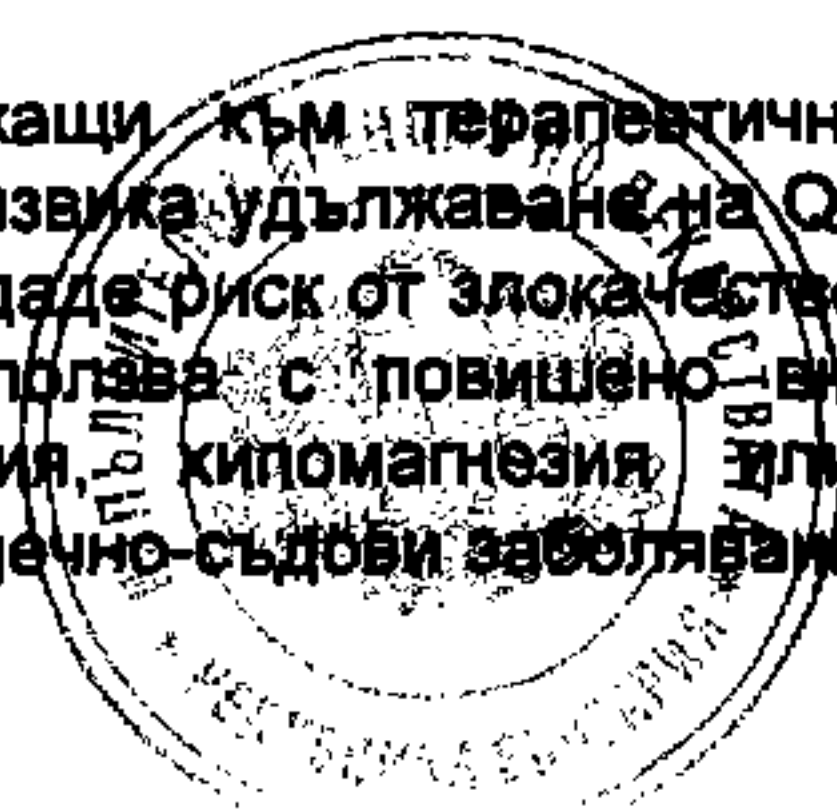
В ниските дози флупентиксол деканоат не се препоръчва на възбудими и свръхактивни пациенти, тъй като поради активирацията си ефект може да засили тези симптоми.

Както е описано и при други невролептици, флупентиксол деканоат може да промени реакцията спрямо инсулин и глюкоза, което налага корекция на антидиабетната терапия при пациенти страдащи от диабет.

Пациенти на дългосрочна терапия, особено с високи дози следва да бъдат внимателно мониторираны и периодически да бъде преценявано дали поддържащата доза може да бъде намалена.

При употребата на някои атипични антипсихотици е бил наблюдаван приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани реакции по време на рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания при популацията пациенти, страдащи от деменция. Механизмът пораждащ подобен риск не е изяснен. Този повишен риск не може да бъде изключен за останалите антипсихотици, както и за другите популации от пациенти. Флупентиксол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с риск от инсулт.

Както и при другите лекарствени продукти, принадлежащи към терапевтичния клас на антипсихотиците, флупентиксол деканоат би могъл да предизвика удължаване на QT-интервала. Персистиращото удължаване на QT-интервала може да създаде риск от злокачествени аритмии. Следователно флупентиксол деканоат трябва да се използва с повишено внимание при предразположени индивиди (страдащи от хипокалиемия, хипомагниезия или генетична предразположеност), както и при пациенти с история на сърдечно-съдови заболявания, например



удължаване на QT-интервала, значима брадикардия (< 50 удара на минута), наскоро прекаран остър инфаркт на миокарда, декомпенсирана сърдечна недостатъчност или сърдечна аритмия. Трябва да се избягва едновременното лечение с други антипсихотици (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинации изискващи повишено внимание при употреба

Флупентиксол деканоат може да засили седативния ефект на алкохола и ефектите на барбитуратите и другите депресанти на ЦНС.

Невролептиците могат да увеличат или намалят ефекта на антихипертензивните средства; антихипертензивният ефект на гванетидина и други сродни съединения се намалява.

Едновременната употреба на невролептици и литий увеличава риска от невротоксичност.

Трицикличните антидепресанти и невролептиците взаимно подтискат метаболизма си.

Флупентиксол деканоат може да намали ефекта на леводопа и на адренергичните средства.

Едновременната употреба на метоклопрамид и пиперазин увеличава риска от екстарпирамидни нарушения.

Удължаванията на QT-интервала, свързани с лечението с антипсихотици могат да бъдат обострени при едновременното приемане с други лекарствени продукти, за които е известно, че значимо удължават QT-интервала. Едновременната употреба с такива лекарствени продукти трябва да бъде избягвана. Това се отнася до следните класове:

- клас Ia и III антиаритмици (хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид)
- някои антипсихотици (например тиоридазин)
- някои макролиди (например еритромицин)
- някои антихистамини (например терфенадин, астемизол)
- някои хинолонови антибиотици (например гатифлоксацин, моксифлоксацин)

Горният списък не е изчерпателен и определени други лекарствени продукти, за които е известно, че значимо удължават QT интервала (например цизаприд, литий) трябва да бъдат избягвани.

Лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват електролитен дисбаланс като тиазиддиуретици (хипокалиемия) и лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават плазмената концентрация на флупентиксол деканоат също трябва да бъдат използвани с повишено внимание, тъй като те биха могли да увеличат риска от удължаване на QT-интервала и злокачествени аритмии (вж. точка 4.4).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Флупентиксол деканоат не трябва да се използва по време на бременност, освен ако очакваната полза за пациента не надхвърля теоретичния риск за плода.

Новородените от майки, лекувани с невролептици в късна бременност или около раждането, може да проявят симптоми на интоксикация като летаргия, тремор или хипервъзбудимост, както и да имат нисък резултат по системата на Апгар.

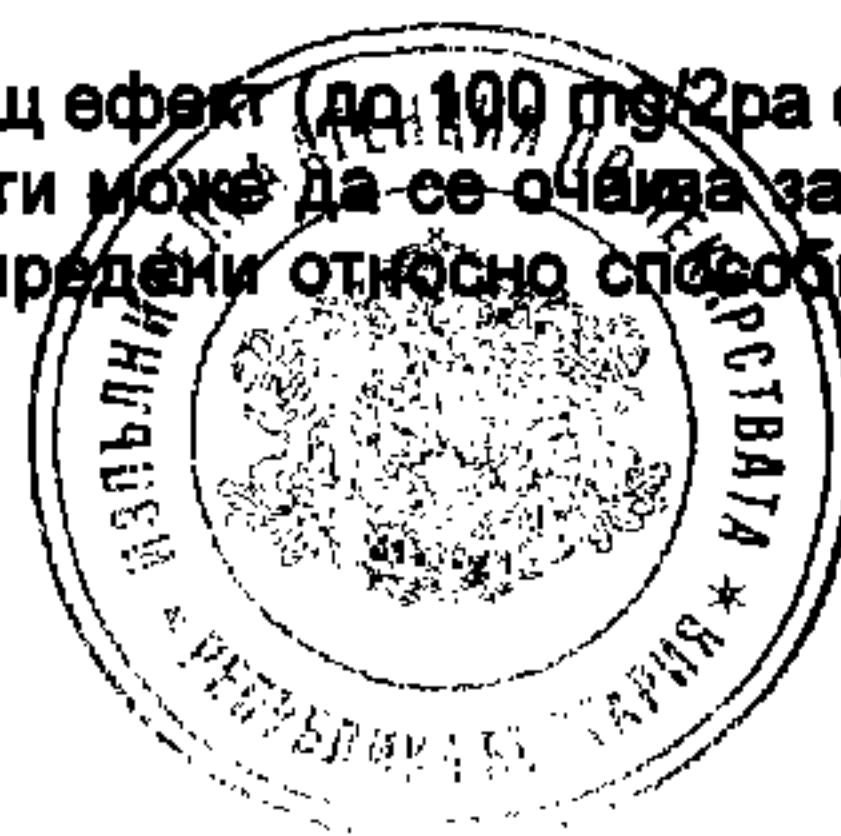
Проучвания върху репродуктивната токсичност при животни с флупентиксол деканоат не доказват повишена честота на увреждане на плода или други вредни ефекти върху процеса на репродукция.

Кърмене

Тъй като флупентиксол се открива в малки количества в майчиното мляко, не се очаква засягане на детето при използване на обичайните терапевтични дози. Дозата поета от бебето е по-малка от 0.5% от майчината доза на kg телесно тегло (mg/kg). Кърменето може да продължи по време на терапия с флупентиксол деканоат, ако се прецени, че е от клинично значение, но се препоръчва наблюдение на кърмачето, особено през първите 4 седмици след раждането.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Fluanxol Depot в ниски до умерено високи дози не оказва седращ ефект (до 100 mg/2ra седмица). При пациенти, на които са предписани психотропни медикаменти може да се очаква засягане на общото внимание и концентрация и те трябва да бъдат предупредени относно способността им да шофират или работят с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Повечето нежелани реакции са дозо-зависими. Честотата и тежестта са по-изразени в ранната фаза на лечението и намаляват при продължителна терапия.

Екстрапирамидни реакции могат да се появят особено през първите няколко дни след инжекция и в ранната фаза на лечението. В повечето случаи тези нежелани реакции могат да бъдат контролирани задоволително чрез редуциране на дозата и/или антипаркинсонови средства. Рутинното профилактично използване на антипаркинсонови средства не се препоръчва. Антипаркинсоновите средства не облекчават късната дискинезия и може да я засилят. Препоръчва се редуциране на дозата или по възможност прекратяване на терапията с флупентиксол. При персистираща акатизия, бензодиазепин или пропранолол биха могли да бъдат от полза.

Честотите са взети от литературата и спонтанни съобщения.

Честотите се определят както следва:

много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Сърдечни нарушения	Чести	Тахикардия, палпитации.
	Редки	Удължен QT-интервал на електрокардиограмата.
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Тромбоцитопения, неутропения, левкопения, агранулоцитоза.
Нарушения на нервната система	Много чести	Сомнолентност, акатизия, хиперкинезия, хипокинезия.
	Чести	Тремор, дистония, замаяност, главоболие.
	Нечести до редки	Късна дискинезия, дискинезия, паркинсонизъм, нарушение на говора, конвулсии.
	Много редки	Малигнен невролептичен синдром.
Нарушения на очите	Чести	Нарушена акомодация, абнормно зрение.
	Нечести	Окулогичични кризи.
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея.
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Сухота в устата.
	Чести	Увеличена саливация, запек, повръщане, диспепсия, диария.
	Нечести	Абдоминална болка, гадане, метеоризъм
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Микционни смущения; задържане на урината.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Хиперхидроза, пруритус.
	Нечести	Обрив, реакция на фоточувствителност, дерматит.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия.
	Нечести	Мускулна скованост.
Нарушения на ендокринната система	Редки	Хиперпролактинемия.
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Увеличен апетит, увеличено тегло.
	Нечести	Намален апетит.
	Редки	Хипергликемия, нарушен глюкозен толеранс.
Съдови нарушения	Нечести	Хипотензия, горещи вълни
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Астения, умора.
	Нечести	Реакция на мястото на инжектиране
Нарушения на имунната система	Редки	Свърхчувствителност, анафилактична реакция.
Хепато-билиарни нарушения	Нечести	Абнормни стойности на чернодробните функционални тестове
	Много редки	Жълтеница.
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Нарушена еякулация, еректилна дисфункция.
	Редки	Гинекомастия, галакторея, аменорея.
Психични нарушения	Чести	Инсомния, депресия, нервност, ажитираност, намалено либидо.
	Нечести	Обърканост.

Както и при другите лекарства принадлежащи към терапевтичния клас на антипсихотиците, така и при флупентиксол деканоат са били докладвани редки случаи на удължаване на QT-интервала, вентрикуларни аритмии – вентрикуларна фибрилация, вентрикуларна тахикардия, Torsade de Pointes и внезапна смърт по неизвестни причини (вж. точка 4.4)

Внезапното прекъсване на лечението с флупентиксол деканоат би могло да се съпътства със симптоми на отнемане. Най-честите симптоми са гадене, повръщане, анорексия, диария, ринорея, потене, миалгии, парестезии, инсомния, двигателно неспокойствие, тревожност и ажитираност. Пациентите също биха могли да изпитват и вертиго, редуващи се усещания на топлина и студ, тремор. Симптомите обикновено започват в рамките на 1 до 4 дни от отнемането и затихват за 7 до 14 дни.

4.9. Предозиране

Поради формата на приложение, симптоми на предозиране не са обичайни.

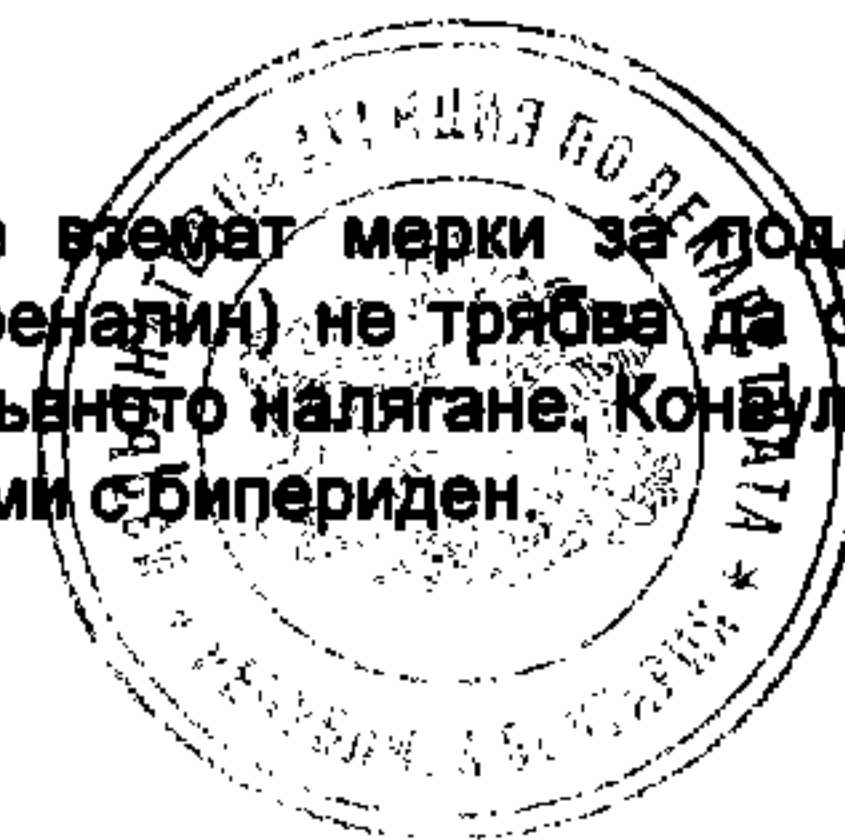
Симптоми

Сомнолентност, кома, двигателни разстройства, конвулсии, шок, хипертермия/хипотермия.

При предозиране заедно с други лекарствени продукти, за които е известно, че влияят на сърцето, са наблюдавани ЕКГ промени, удължаване на QT интервала, Torsades de Pointes, спиране на сърцето и вентрикуларни аритмии.

Лечение

Лечението е симптоматично и поддържащо. Трябва да се вземат мерки за поддържане на дихателната и сърдечно-съдовата системи. Епинефрин (адреналин) не трябва да се използва, тъй като може да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане. Конвулсиите могат да бъдат третирани с диазепам, а екстрапирамидните симптоми с бипериден.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

Невролептици (антипсихотици)

АТС-код: N 05 AF 01

Механизъм на действие

Цис(Z)-флупентиксол е невролептик от тиоксантоновата група.

Антипсихотичният ефект на невролептиците се свързва с блокирането на допаминовите рецептори, но също така се счита, че за това допринася и блокирането на 5-HT₂ (5-хидрокситриптамин) рецепторите. *In vitro* и *in vivo* Цис(Z)-флупентиксол притежава висок афинитет към D₁ и D₂ рецепторите, докато флуфеназин е почти D₂ селективен *in vivo*. Атипичният невролептик, клозапин, показва както и цис(Z)-флупентиксол еднакъв афинитет към D₁ и D₂ рецепторите *in vitro* и *in vivo*.

Цис(Z)-флупентиксол притежава висок афинитет към α_1 -адренорецепторите и 5-HT₂ рецепторите, въпреки че е по-слаб от този на хлорпротиксена, фенотиазините във високи дози и клозапина, но няма афинитет към холинергичните мускаринови рецептори. Притежава слаб афинитет към хистаминовите (H₁) рецептори и не проявява α_2 -адренорецепторна блокираща активност.

Цис(Z)-флупентиксол е доказал, че е мощен невролептик във всички проведени поведенчески проучвания на невролептичната активност (блокиране на допаминовите рецептори) върху поведенческите реакции. Открита е корелация между *in vivo* тестовете, афинитета за свързване с D₂ рецепторите в *in vitro* условия и средните дневни перорални антипсихотични дози.

Периоралните движения при плъхове са зависими от стимулация на D₁ рецепторите или от блокиране на D₂ рецепторите. Движенията могат да бъдат предотвратени с цис(Z)-флупентиксол. Също така, резултатите от проучвания при маймуни са показали, че оралната хиперкинезия е свързана в по-голяма степен със стимулацията на D₁ рецепторите, отколкото със суперсензитивност на D₂ рецепторите. Това налага предположението, че D₁ активацията е отговорна за подобни явления при човека, т.е. дискинезии. Поради това блокирането на D₁ рецепторите би трябвало да е предимство.

Както повечето невролептици, флупентиксол увеличава серумните пролактинови нива.

Фармакологични проучвания ясно са показали, че цис(Z)-флупентиксол деканоат в маслен разтвор притежава пролонгиран невролептичен ефект и че количеството медикамент необходимо за поддържане на ефекта за продължителен период е по-малко при Depot препаратата в сравнение с приложението на перорален флупентиксол. Много слабо и краткотрайно потенциране на съня, предизвикан от барбитурати при мишки може да се наблюдава само във високи дози. Поради това е необичайно да настъпи значимо взаимодействие с анестетици при пациенти, които получават Depot препарати.

Клинична ефективност

В клиничната практика флупентиксол деканоат се използва за провеждане на поддържаща терапия при хронични психотични пациенти. Антипсихотичният ефект се засилва с повишаване на дозата. В ниски до умерени дози (до 100 mg/2 седмици) флупентиксол деканоат е лекарствен препарат с неседращо действие, докато неспецифична седация може да се очаква при приложението на високи дози.

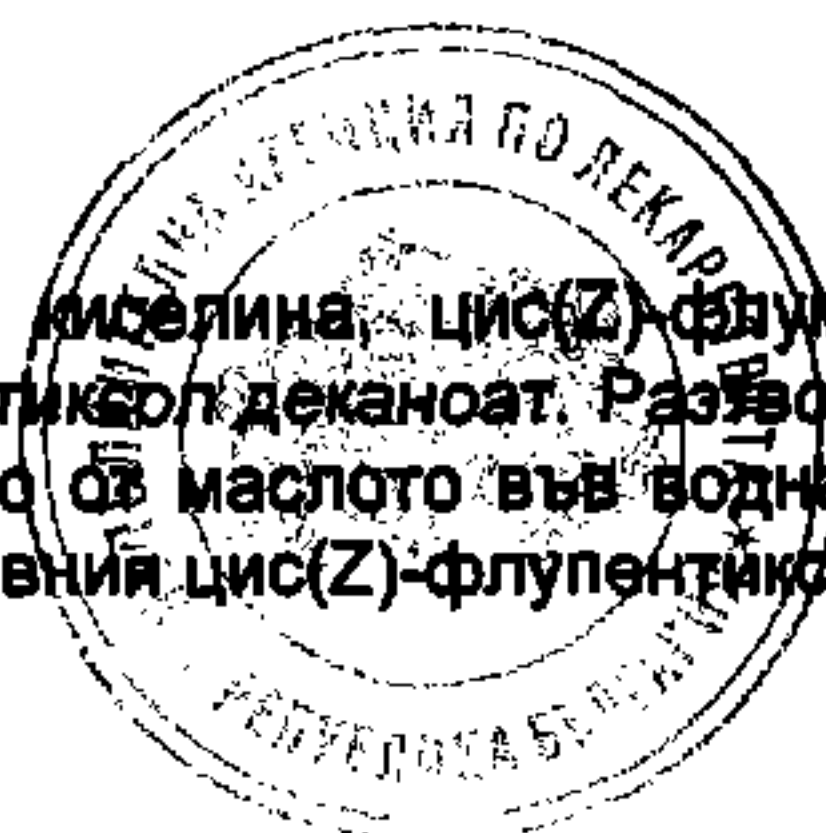
Флупентиксол деканоат е изключително полезен при лечението на апатични, затворени, депресивни и слабо мотивирани пациенти.

Флупентиксол деканоат позволява продължително лечение особено при тези пациенти, на които не може да се разчита да приемат предписаната перорална терапия. По този начин флупентиксол деканоат предотвратява честите рецидиви, дължащи се на несъдействие от страна на пациентите при перорална терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Чрез естерификация на цис(Z)-флупентиксол с деканоева киселина, цис(Z)-флупентиксол е превърнат във високо липофилна субстанция – цис(Z)-флупентиксол деканоат. Разтворен в масло и инжектиран интрамускулно, естерът навлиза бавно дифузно от маслото във водната фаза на организма, където бързо се хидролизира освобождавайки активния цис(Z)-флупентиксол.



След интрамускулна инжекция максимални плазмени концентрации се достигат за период от 3-7 дни. С очакван полу-живот от 3 седмици (отговарящ на освобождаването от Depotto), стационарни плазмени концентрации могат да се очакват след 3-месечно последователно прилагане.

Разпределение

Средният обем на разпределение (V_d)_B е около 14.1 l/kg. Свързването с плазмените протеини е около 99%.

Биотрансформация

Метаболизмът на цис(Z)-флупентиксол се осъществява по три основни пътя: сулфоксидиране, N-деалкилиране на страничната верига и конюгация с глюкоронова киселина. Метаболитите не са психофармакологично активни. цис(Z)-флупентиксол доминира над метаболитите в мозъка и другите тъкани.

Елиминиране

Елиминационен полуживот ($T_{1/2}$ β) на cis(Z)-флупентиксол е около 35 часа, а средният системен клирънс (Cl_s) е около 0.29l/min.

Cis(Z)-флупентиксол се екскретира основно с фекалиите, но до известна степен и с урината. При приложение на маркиран с тритий флупентиксол при хора се установява, че екскрецията му чрез фекалиите надвишава 4 пъти същата чрез урината.

При кърмещи жени cis(Z)-флупентиксол се екскретира в малки количества с млякото. Съотношението концентрация в млякото/серумна концентрация при жени е средно 1.3.

Линеарност

Кинетиката е линеарна. Средната стационарна серумна концентрация преди поредното инжектиране на cis(Z)-флупентиксол отговарящ на 40 mg цис(Z)-флупентиксол деканоат на всеки 2 седмици е около 6 pmol/l.

Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетични проучвания не са провеждани при пациенти в напреднала възраст. Обаче, при сходния медикамент цуклопентиксол фармакокинетичните параметри са в голяма степен независими от възрастта на пациента.

Намалена бъбречна функция

Основавайки се на горепосочените характеристики за елиминирането е основателно да се предположи, че намалената бъбречна функция не би повлияла значимо серумните концентрации на основното съединение.

Намалена чернодробна функция

Няма данни.

Фармакокинетична/фармакодинамична взаимовръзка

Препоръчва се серумна (плазмена) концентрация преди инжектиране от 1-3 ng/ml (2-8 pmol/l) и макс./мин. флукуация <2.5 за поддържащо лечение на пациенти, страдащи от шизофрения в лека до умерено тежка форма на заболяването. Фармакокинетично единична доза от 40 mg/2 седмици цис(Z)-флупентиксол деканоат е еквивалентна на дневна перорална доза 10 mg флупентиксол.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

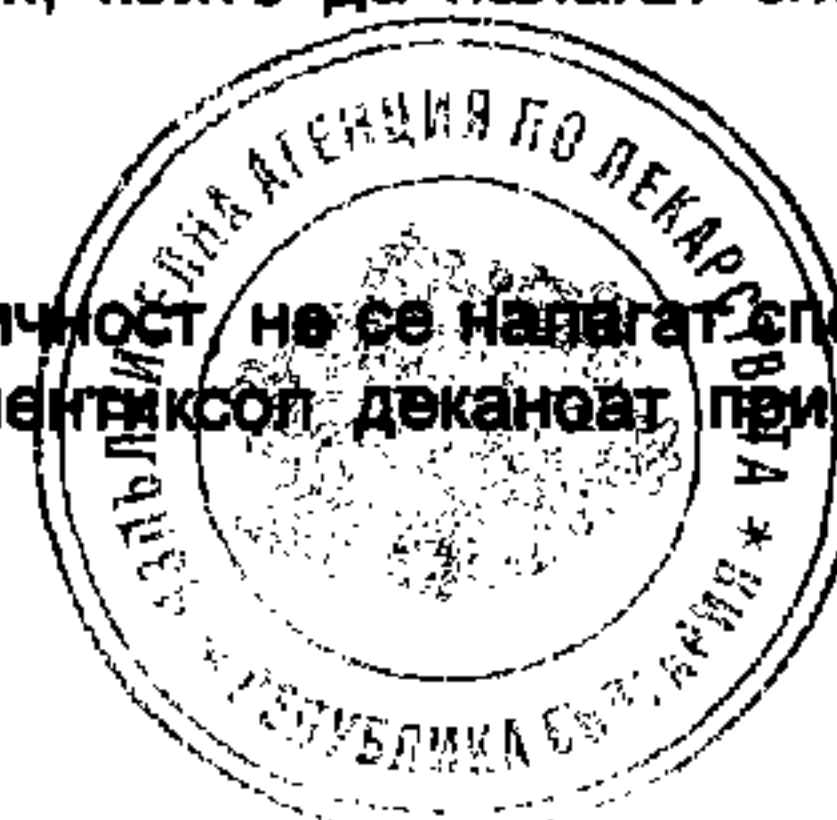
Цис(Z)-флупентиксол има ниска остра токсичност.

Хронична токсичност

При проучвания за хронична токсичност не са доказани причини, които да налагат специални съображения при приложението на флупентиксол.

Репродуктивна токсичност

Основавайки се на данните от проучвания за репродуктивна токсичност не се налагат специални съображения при употребата на флупентиксол или цис(Z)-флупентиксол деканоат при жени в репродуктивна възраст.



Карциногенност

Флупентиксол не притежава карциногенен потенциал.

Локална токсичност

Локалната поносимост е добра. Локално мускулно увреждане се наблюдава след инжектиране на водни разтвори на невролептици. При интрамускулно приложение на цис(Z)-флупентиксол деканоат в маслен разтвор са наблюдавани само слаба хеморагия и оток.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Триглицериди, средни вериги

6.2 Несъвместимости

Флупентиксол деканоат не трябва да се смесва с депо форми, разтворени в сусамово масло, тъй като това може да доведе до определени промени във фармакокинетичните свойства и на двата препарата.

6.3 Срок на годност

20 mg/ml

Ампули 4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25° С.

Съхранявайте ампулите във външната картонена опаковка, за да предпазите от светлина.

6.5 Данни за опаковката

20 mg/ml

Ампули от безцветно стъкло (тип I) от 1 ml и 2 ml

Кутии от 10×1 ml, 10×2 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lundbeck Export A/S

Ottillavej 9

DK-2500 Copenhagen

Дания

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20010040

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

07.02.94/28.04.2006

Международна рождена дата: 26 март 1970

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

