

‘隆柏’ 福祿安持續性注射液

Fluanxol Depot 1ml

衛署藥輸字第005037 號

本藥限由醫師使用

1.藥品名稱

Fluanxol Depot 20mg/ml solution for injection ‘隆柏’ 福祿安持續性注射液

2.成份含量

主成份

Fluanxol Depot 1ml：每ml 含Cis(Z)-flupentixol decanoate 20mg

完整賦形劑明細請參閱6.1節

3.藥品形狀

注射用溶液

20 毫克/毫升: 透明，無色到淺黃色的油質溶液，沒有懸浮微粒。

4.臨床資訊：

4.1 適應症

精神病狀態

4.2 用法用量

成人

為達到最大精神病症狀治療效果及最少的副作用，每次注射的劑量和間隔時間應視病人個別之情況而作調整。

Flupentixol decanoate 20 毫克/毫升

維持劑量通常是依據治療反應，間隔二～四星期注射20-40 毫克 (1-2 毫升)有些病人可能需要調高劑量或縮短注射的投與間隔。Flupentixol decanoate20 毫克/毫升 不適合作為鎮靜劑使用。若注射量大於2 毫升應分兩劑於兩個部位注射。如果20 毫克/毫升溶液需要的使用量超過 2-3 毫升，建議使用高濃度的flupentixol decanoate 100 毫克/毫升。病情加重惡化或急性復發，可能需要每隔兩星期(或者某些特別的情況在短期間內須每星期)單一注射400 毫克。

從flupentixol 口服錠劑改為flupentixol decanoate 治療，應遵循下列換算方式：

每天口服flupentixol 的毫克量x4＝每隔二週flupentixol decanoate 肌肉注射毫克量

每天口服flupentixol 的毫克量x8＝每隔四週flupentixol decanoate 肌肉注射毫克量

在第一次接受注射後， flupentixol 口服治療仍應繼續服用，但應減少劑量。

其他depot製劑換算flupentixol decanoate的效價比例： 40毫克 flupentixol decanoate 相當於 25 毫克fluphenazine decanoate, 200 毫克 zuclopenthixol decanoate, 或50 毫克haloperidol decanoate，flupentixol decanoate 的後續劑量和每次注射間隔應依病人療效反應作調整。

老年人

老年患者應投與建議劑量使用範圍之最低量。

腎臟功能受損者

腎功能受損者，可以一般劑量投與flupentixol decanoate。

肝功能受損者

須小心投與，如有必要，建議檢測血清值。

孩童

因缺乏臨床經驗，不建議使用。

用法

Flupentixol decanoate 肌肉注射，在臀部上外部四分之一區域。注射量若大於2 毫升應分兩劑於兩個部位注射。局部耐受性佳。

4.3 禁忌症

對主成份或任一賦形劑(請參閱6.1節)會有過敏反應之病人。循環性虛脫、任何原因(如酒精、巴比妥酸鹽或鴉片劑中毒)導致之中樞神經系統抑制、昏迷。

4.4 特別警語及注意事項

特別警語：

依據隨機分派，有對照組的臨床試驗(Randomized controlled trail，RCT)及回溯性世代研究(Retrospective cohort study)發現，抗精神病藥品，包括傳統(Conventional)與非典型(Atypical)-抗精神病藥品，用於治療老年失智症病患(dementia-related psychosis)的死亡率與安慰劑組比較，其死亡之相對危險性較高。

警語

任何抗精神病藥物都可能會引起抗精神病藥惡性症候群(體溫過高、肌肉僵硬、意識模糊、自主神經不安定)。效價較強的藥劑可能產生之危險更大。在致死案例中，病人存在有器質性腦病變、弱智、鴉片、酒精濫用等，症狀會更加過度顯現。

如遇上述情形應立即停止使用抗精神病藥物。使用症狀治療及一般支持療法。

Dantrolene 和 bromocriptine 可能有幫助。

停用口服抗精神病藥物，症狀可能持續一週以上，當投與持續性劑型時，則會持續更久。

對於嗜絡細胞瘤患者，使用本品應謹慎小心。曾發生過罕見的惡血質病例，若患者出現持續感染的症狀，應檢測白血球數。

注意事項

如同其他抗精神病藥物，flupentixol decanoate 應小心的使用於患有器質性腦病變、癲癇和進行性肝病的病人。

即使是低劑量的flupentixol decanoate 不建議投與過度激動或過度活躍的病人，它的激活作用會導致這些症狀惡化。

如同其他的抗精神病藥物，flupentixol decanoate 可能改變胰島素和葡萄糖之反應，因此糖尿病患者使用降血糖藥物須被調整。

病人長期治療，尤其是使用高劑量投與時，應小心監測，並定期評估以決定是否降低維持劑量。

如同其他的抗精神病藥物，flupentixol decanoate可能導致QT延長，QT間隔持續延長可能增加惡性心律不整的風險，因此flupentixol decanoate應小心的使用於易受影響的患者(患有低血鉀症、低血鎂症或遺傳傾向)、及有心血管疾病病史之患者，例如QT間隔延長、心搏明顯徐緩(每分鐘心跳少於50下)、最近發生急性心肌梗塞、無法代償之心衰竭、或心律不整。應避免併用其他抗精神病藥物(請參閱4.5節)

曾有抗精神病藥物被報告有發生靜脈血栓性栓塞(VTE)的案例。由於使用抗精神

病藥物治療之病患常出現VTE的後天危險因子，因此在使用flupentixol decanoate 治療前與治療當中，應確認所有可能造成VTE的危險因子，並採取預防措施。

老年人

腦血管意外

在一個以非典型抗精神病藥物用於失智症族群的隨機安慰劑對照之臨床試驗中，發現腦血管不良事件之風險增加大約3倍。風險增加之發生機轉未知。不能排除增加其他之抗精神病藥物或其他病患族群的使用風險。flupentixol decanoate應謹慎地使用於有中風之危險因子的病人。

老年失智症病患死亡率增加

兩大觀察性研究報告顯示，使用抗精神病藥物治療之老年失智症患者，其死亡率比未接受治療之患者略微高出一些。目前尚無足夠的數據來判斷增加的風險，對於造成風險提高的原因也無法得知。

flupentixol decanoate 不應用於治療老年失智症之相關行為混亂。

4.5 與其他藥物之交互作用及其他形式之交互作用

併用時應注意事項

Flupentixol decanoate可能會增強酒精的鎮靜效果、巴比妥酸鹽和其他中樞神經抑制劑的作用。抗精神病藥物可能增加或降低抗高血壓藥物的效果；guanethidine 及其作用相似化合物之抗高血壓療效會減弱。抗精神病藥物和鋰鹽併用會增加神經毒性的危險。三環抗抑鬱劑和抗精神病藥物會相互抑制其代謝作用。

Flupentixol decanoate 可能會減低levodopa 和腎上腺素性藥物的療效。與 metoclopramide 及 piperazine 併用時會增加產生錐體外徑症候群之危險。併用其他已知會顯著造成QT間期延長之藥物，可能會加重與抗精神病藥物治療相關的QT間期延長。故應避免與以下類別藥物併用：

● Class Ia 及 III 抗心律不整藥物 (如 quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide)

● 某些抗精神病藥物: 如 thioridazine

● 某些巨環類抗生素: 如 erythromycin

● 某些抗組織胺藥物: 如 terfenadine, astemizole

● 某些喹諾酮類抗菌劑 (quinolone antibiotics): 如 gatifloxacin, moxifloxacin

上述藥物並非完整，其他會造成QT間期延長之藥物（如：cisapride, lithium）皆須避免併用。

已知會影響電解質的藥物，如 thiazide 利尿劑 (低血鉀)、及會增加flupentixol decanoate在血漿中濃度之藥物，應注意其可能會增加QT間期延長及惡性心律不整之危險。(請參閱4.4節)

4.6 懷孕及授乳

懷孕

孕婦不應投與Fluanxol Depot，除非對病人所預期益處高於對胎兒理論上風險。產婦在懷孕末期或分娩時投與抗精神病藥物，新生兒可能產生中毒的症狀，如嗜睡症、震顫和過度興奮及apgar 評分也會偏低。

從flupentixol的動物生殖試驗中並未證實會增加胚胎損害之發生率或對生殖過程中其他對身心有害的作用。

新生兒在懷孕第三期時暴露於抗精神病藥物（包括flupentixol decanoate）會有發生不良反應的風險包括錐體束外及/或戒斷症狀，其嚴重性可能呈現多樣化且持續時間到分娩之後。曾有激動、張力亢進、張力減退、震顫、嗜睡、呼吸困難、或餵食障礙的報告，因此應小心地監測新生兒。

授乳

當投與治療劑量時，在乳汁中僅驗出flupentixol微量的殘留，其不會影響嬰兒。嬰兒攝入的劑量低於母親每日劑量之0.5% (以毫克/kg 估算)。若考慮臨床的重要性，以flupentixol decanoate 治療期間可以持續哺乳，但建議對嬰兒多加注意，尤其是在出生之後的前四週。

4.7 影響駕駛和機械操作能力

flupentixol decanoate 投與中-低劑量範圍時非鎮靜藥物(最多100mg/第二週)。然而當病人投與抗精神病藥物時可能被預期它對一般的注意力和專注力會有些減弱，因此駕駛和機械操作的能力應該加以注意。

4.8 副作用

副作用多數是取決於劑量的。副作用的頻度和強度較常出現在治療的前期階段，並在持續治療後，會逐漸減弱。

特別是在投予藥物後的前幾天及治療早期，可能會產生錐體外反應。大部份的副作用可藉由降低劑量及/或抗巴金森藥物而得到滿意的控制效果。不建議以抗巴金森藥物做為例行性之預防使用。抗巴金森藥物不會減輕運動困難的情況甚至可能惡化，建議減少劑量，若可能的話則停止治療。持續的靜坐不能，投予 benzodiazepine 或 propranolol 可能有幫助。

發生頻率資料取自自臨床個案報告及主動通報案件。發生頻率定義如下:

非常常見 (≥ 1/10)，常見 (≥ 1/100，< 1/10)，不常見 (≥ 1/1,000，< 1/100)，罕見 (≥ 1/10,000，< 1/1,000)，非常罕見 (< 1/10,000)，或未知(無法由可用的資訊中評估)。

器官系統	頻 率	副 作 用
心臟系統異常	常見	心搏過速、心悸
	罕見	心電圖之 QT 間期延長
血液和淋巴系統異常	罕見	血小板減少、嗜中性白血球減少症、白血球減少、粒性白血球缺乏症
神經系統異常	非常常見	嗜睡、靜坐不能、運動機能亢進、運動功能減退
	常見	震顫、肌肉張力不全、頭暈、頭痛、注意力障礙
	不常見 - 罕見	遲發性運動困難症、運動困難、巴金森氏症、語言障礙、癱瘓
	非常罕見	抗精神病藥物惡性症候群
視覺異常	常見	調節異常、視力異常
	不常見	眼動轉變 (Oculogyration)
呼吸道、胸部和縱膈異常	常見	呼吸困難
胃腸消化系統異常	非常常見	口乾
	常見	唾液增加、便秘、嘔吐、消化不良、腹瀉
	不常見	腹部疼痛、噁心、胃腸脹氣
腎臟和泌尿系統異常	常見	排尿障礙、尿儲留
懷孕產褥期及產期的情況	未知	新生兒藥物戒斷症狀 (見 4.6 節)
皮膚和皮下組織異常	常見	多汗、搔癢
	不常見	疹子、光敏感、皮膚炎
肌肉骨骼和結締組織異常	常見	肌肉痛
	不常見	肌肉僵硬
內分泌系統異常	罕見	高泌乳素血症
代謝和營養方面的異常	常見	食慾增加、體重增加
	不常見	食慾減退
	罕見	高血糖、葡萄糖耐受異常
血管方面異常	不常見	低血壓、熱潮紅
	非常罕見	靜脈血栓性栓塞
全身性的障礙和投藥部位狀況	常見	無力、疲勞
	不常見	注射部位反應
免疫系統異常	罕見	過敏症、嚴重過敏性反應

肝膽系統異常	不常見	肝功能測試不正常
	非常罕見	黃膽
生殖系統和乳房方面異常	不常見	射精障礙、勃起障礙
	罕見	男性女乳症、乳溢、無月經症
精神方面異常	常見	失眠、沮喪、神經質、激躁、性慾降低
	不常見	精神錯亂

如同其他治療級之抗精神病藥物，flupentixol曾被通報出現 罕見的QT間期延長、心室性心律不整 - 心室纖維顫動、心室心搏過速、多型性的心室心律不整 (Torsade de Pointes)及猝死之案例。

突然中止使用 flupentixol可能會伴隨戒斷症狀。最常見的有: 噁心、嘔吐、食慾不振、腹瀉、流鼻水、出汗、肌痛、感覺異常、失眠、心神不定、焦慮、激躁。病人可能也會有眩暈、感覺冷暖交替、及顫抖。症狀通常會在中止後1-4天出現，並在7-14天減輕。

4.9 過量

依照給藥劑量規定，不可能導致過量發生。

症狀：嗜睡、昏迷、錐體外徑症候群、痙攣、休克、體溫過高或過低。

藥物過量併用會對心臟造成影響之藥物，曾被通報過出現心電圖改變、QT間期延長、多型性的心室心律不整、心室性心律不整、心跳停止的案例。

治療：採症狀及支持療法。維持呼吸和心血管系統的正常措施應該立即建立。腎上腺素不應使用，會使血壓過低。可用diazepam 治療痙攣，而錐體外徑症候群可用biperiden 治療。

5. 藥理性質

藥效性質(Pharmacodynamic)

藥理療效分類：抗精神病藥物 - thioxanthene 衍生物。

ATC-code: N 05 AF 01

作用機轉

Cis(Z)-flupentixol 是 thioxanthene 類的抗精神病藥物。

抗精神病藥物的抗精神病作用與阻斷dopamine 接受器有關，但也可能是阻斷5-HT (5- hydroxytryptamine) 接受器所造成。cis(Z)-flupentixol 在體外及體內對dopamine D₁ 及 D₂ 接受器皆具有高度親和力，但 fluphenazine在體內幾乎只選擇 D₂。非典型的抗精神病藥物 clozapine 如同cis(Z)-flupentixol，不論在體外及體內，對 D₁ 和 D₂ 接受器都具有親和力。

Cis(Z)-flupentixol 對 α₁-腎上腺接受器和5-HT₂ 接受器都有高度親和力，雖然低於 chlorprothixene、高劑量的phenothiazines 和 clozapine，但對cholinergic muscarine 接受器則不具親和力。故僅有輕微的抗組織胺性質且不具阻斷α₂-腎上腺接受器的活性。

針對抗精神病藥物活性（阻斷dopamine 接受器）的所有行為試驗中，cis(z)-flupentixol 已被證實為有效的抗精神病藥物。在體內試驗模式及體外試驗中發現平均每日口服抗精神病藥物之劑量與dopamine結合位置的親和力有關。

老鼠口周圍活動與 D₁ 接受器被刺激或D₂ 接受器被阻斷的數目而定。cis(Z)-flupentixol 有阻止這些活動的效果。同樣地，在猴子的研究結果顯示，口部運動過度與D₁ 接受器的被刺激較有關連。對D₂ 接受器的超敏感度則較低。因此得到的結論是在人類活化D₁ 接受器也會造成類似的反應，如運動不能（dyskinesia）。因此，阻斷D₁ 接受器應該是有利作法。

如同其他的抗精神病藥物，flupentixol 會增加血清泌乳激素的量。藥理研究顯示，cis(Z)-flupentixol decanoate 油溶基劑具有長效的抗精神病作用，持續一段長期治療，為要達到一定效果，使用depot 比每天口服flupentixol 使用的藥量為低。巴比妥酸鹽引起的中到短程嗜睡現象，在老鼠試驗中證明僅在高劑量的情況下才會發生。因此，接受depot 劑型的病人不會干擾及影響麻醉效果。

臨床效果

臨床上，flupentixol decanoate 通常是用於慢性精神病患的維持療法。直到劑量增加，抗精神疾病的效果也會增加。當flupentixol decanoate 劑量從低劑量到中度劑量(100 毫克/2 週) 不具有鎮靜效果，要達到非特殊性鎮靜效果須投與較高的劑量。(病情加重或急性復發，可採間隔兩週注射，每次400毫克 (或有特別需要時，在短期內可採每週注射一次) (採用高濃度的注射液)。Flupentixol decanoate 對於治療冷漠、退縮、抑鬱和缺乏動機的病人特別有效。

Flupentixol decanoate 可以長期使用，特別是針對未能確實服藥的病人。對口服藥物遵醫囑性不佳的病人，Flupentixol decanoate 可以預防復發的頻率。

5.2 藥動性質(Pharmacokinetic properties)

吸收

cis(Z)-flupentixol 和decanoic acid 經酯化，轉化cis(Z)-flupentixol 為親脂性物質- cis(Z)-flupentixol decanoate。溶於油，經肌肉注射，酯緩慢滲透進體內，隨即迅速水解，游離出活性cis(Z)-flupentixol。最高血清濃度於肌肉注射後3-7 天會達到，連續投與三個月，會達到半衰期為3 星期 (依照depot 的釋出而定) 之穩定狀態。

分佈

擬似分布體積 (V_d)_β 約為 14.1 L/kg。血漿蛋白結合率約 99 %。

生物轉換

cis(Z)-flupentixol 的代謝有三個主要途徑 - sulfoxidation 側鏈、N-dealkylation 及glucuronic acid 結合。代謝產物不具有抗精神病之藥理的活性。Cis(Z)-flupentixol 在腦部或其他組織中優於其代謝產物。

排除

cis(Z)-flupentixol 的排除半衰期(T_{1/2 β})約為 35 小時，平均全身性清除率(Cl_s)約為0.29 L/min。

Cis(Z)-flupentixol 主要經由糞便排泄，也有少數經由尿液排出。在男性投與使用氚 (tritium) 標記之flupentixol 時，顯示出經由糞便排泄的量約經由尿液排除量的四倍。

在哺乳婦女中僅有少量cis(Z)-flupentixol 排至乳汁中。Flupentixol 在乳汁中濃度與血清濃度的比值平均約為 1.3。

線性

動力學性質為線性的。cis(Z)-flupentixol 平均穩定血清濃度為6nmol/L 相當於每隔兩週注射40 毫克劑量的cis(Z)-flupentixol decanoate。

老年患者

並未對老年患者進行藥物動力學研究。然而對於相關的thioxanthene 類藥物如 zuclopenthixol 進行的研究，其藥物動力學數據和病人年紀無關。

腎功能受損者

基於上述排除的特性，認為在腎功能受損者其血清中濃度並不太會受影響。

肝功能受損者

並無相關的資料。

藥物動力學/藥效動力學相關性(Pharmacokinetic / Pharmacodynamic) 藥物血中濃度保持為1-3ng/ml(2-8 nmol/L)及血中藥物最大/最小濃度浮動範圍 <2.5，建議作為治療患有輕度-中度精神分裂症之病人的維持

治療準則。在藥物動力學，40 毫克/2 週的cis(Z)-flupentixol decanoate 劑量相當於每日口服10 毫克 flupentixol 的劑量。

5.3 臨床前安全訊息

急性毒性

Flupentixol 具有低的急性毒性。

慢性毒性

慢性毒性的研究並未發現使用flupentixol 會有慢性毒性。

生殖毒性

在生育年齡的婦女使用flupentixol 或 cis(Z)-flupentixol decanoate 的生殖毒性研究並未有特別的影響。

致癌性

Flupentixol 並無致癌性質。

局部毒性

局部耐受力良好。注射水溶液的神經疾病藥物有發生過局部肌肉受傷。經由對兔子進行脂溶性cis(Z)-flupentixol decanoate 的肌肉注射，只會產生輕微出血和水腫。

6. 產品資訊

6.1 賦形劑

Triglycerides, medium chain (Ph. Eur.)

6.2 配伍禁忌

Flupentixol decanoate 不能用芝麻油作油質基劑作為depot 製劑，因為這些配方混合會因藥物動力學特質而產生變化。

6.3 貯架期

20 毫克/毫升

Ampoules 至多2年，25°C以下，避光貯存。

包裝上均標示有效期限。

6.4 儲存

儲存溫度25°C以下，容器需有外包裝（避免光線照射）。

6.5 包裝

每盒100 支以下安瓿裝

版本:Nov 2011

製造廠：H. Lundbeck A/S

廠 址：Ottiliavej 9，2500，Valby，Copenhagen ,Denmark

藥 商：禾利行股份有限公司

地 址：台北市敦化北路311 號

經銷商：和安行股份有限公司

地 址：台北市復興北路164 號6 樓

電 話：02-27133260