

“隆柏” 福祿安膜衣錠 3 毫克 “隆柏” 福祿安膜衣錠 5 毫克
Fluanxol 3mg Film coated tablets Fluanxol 5mg Film coated tablets
衛署藥輸字第 004858 號 衛署藥輸字第 017869 號

本藥須由醫師處方使用

1. 藥品名稱：

“隆柏” 福祿安膜衣錠 3 毫克 Fluanxol 3mg Film coated tablets
“隆柏” 福祿安膜衣錠 5 毫克 Fluanxol 5mg Film coated tablets

2. 成分及含量

Fluanxol 3mg：每膜衣錠含 Flupentixol 3mg(相當於 flupentixol dihydrochloride 3.504 毫克)
Fluanxol 5mg：每膜衣錠含 Flupentixol 5mg(相當於 flupentixol dihydrochloride 5.840 毫克)
完整的賦形劑清單請見 6.1 節。

3. 藥品形狀：

膜衣錠
Fluanxol 3mg：圓形、雙凸的、土黃色、標” FI” 之膜衣錠
Fluanxol 5mg：橢圓形、雙凸的、土黃色、標” FK” 之膜衣錠

4. 臨床資訊：

4.1 適應症：精神病狀態

4.2 用法用量

劑量：
成人：劑量應視病人個別之情況而作調整，一般來說，開始時應投與低劑量，然後根據治療反應而增加劑量，以儘快達到適當的療效。維持劑量通常在早晨單一劑量投與。起始量為 3~15 毫克 / 天，分成 2~3 次投與，如須要可增加至 40 毫克 / 天。
維持劑量通常為 5~20 毫克 / 天。
老年人：老年患者應投與建議劑量使用範圍之最低量。
腎功能受損者：腎功能受損者，可以一般劑量投與 Flupentixol。
肝功能受損者：須小心投與，可能的話建議檢測血清值。
孩童：不建議使用，因缺乏臨床經驗。
投與方法：與水一起吞服。

4.3 禁忌症

對主成份或列於 6.1 節中任何賦形劑會有過敏反應者。
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 特別警語和注意事項：

任何抗精神病藥物皆可能會引發抗精神病劑惡性症候群 Neuroleptic malignant syndrome(心情激越、肌肉僵硬、意識變異、自主神經系統不穩定)，效果較強之藥品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、鴉片及酒精濫用等情況時，症狀會更加過度顯現。
治療：停用抗精神病藥物，使用症狀治療及一般之支持療法。
Dantrolene 及 Bromocriptine 可能有幫助。停用口服抗精神病藥物後，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。如同其他抗精神病藥物，Flupentixol 應小心的使用於患有器質性腦病變、痙攣及進行性肝病之病人。易激動或過於活躍的病人，劑量不建議使用至 25 毫克 / 天，因其活化作用會導致這些症狀惡化。若病人使用具有鎮靜作用之 Tranquillizers 或 Nuroleptics 抗精神病藥物，這些症狀可能會逐漸地消失。如同其他抗精神病藥物，Flupentixol 可能改變 insulin 與葡萄糖之反應，因此糖尿病患者使用抗糖尿病藥物須被調整。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 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 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。應避免併用某些抗精神病藥物 (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 治療前與治療中，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。不能排除其他抗精神病藥物或其他病患族群的使用風險之增加。Flupentixol 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
依據隨機分派，有對照組的臨床試驗 (Randomized controlledtrial，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) 之抗精神病藥品，用於治療老年失智症病患 (dementia-relatedpsychosis) 的死亡率與安慰劑組比較，其死亡之相對危險性較高。Flupentixol 不應用於治療老年失智症之相關行為混亂。
賦形劑：本錠劑含有乳糖，患有罕見遺傳性半乳糖不耐 (galactose intolerance)、缺乏乳糖酶 (Laplactase)，或葡萄糖 (glucose)- 半乳糖 (.galactose) 吸收不良等問題之病人不應服用本藥。
3mg and 5mg 錠劑含有 Sunset yellow FCF (E110) 其可能造成過敏反應。

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 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 可能會減低 levodopa 和 Adrenergic 藥物的療效。與 metoclopramide 及 piperazine 併用時會增加產生錐體外徑症候群 extrapyramidal disorder 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：
●ClassIa 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 (quinoloneantibiotics)：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 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 生育力、懷孕及授乳

懷孕
孕婦不應投與 Fluanxol，除非對病人所預期益處高於對胎兒理論上風險。新生兒在懷孕第三期時暴露於抗精神病藥物 (包括 flupentixol) 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。
動物試驗已證實生殖毒性 (請參閱 5.3 節)
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 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。
生育力
在人體曾經被報告過之不良反應，例如高泌乳血症、乳溢、無月經症、性慾降低、勃起障礙，射精障礙 (請參閱 4.8 節)，這些事件對女性及 / 或男性之性功能及生育力有負面的影響。
若臨床上發生嚴重的高泌乳血症、乳溢、無月經症或性功能障礙，應考慮降低劑量 (若可能) 或停藥，這些影響在停藥後是可逆的。
在大鼠的前臨床生育力試驗，flupentixol 稍微地影響母鼠的受孕率，產生作用的劑量遠遠超過臨床使用的 (請參閱 5.3 節)。

4.7 影響駕駛和機械操作能力

Fluanxol 投與低 - 中劑量範圍時，並非為一鎮靜藥物，然而當病人投與抗精神病藥物時可能被預期它對一般注意力及專注力會有一些受損，對於駕駛或機械操作之能力應該加以注意。

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。
發生頻率資料取得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)。

表列副作用依發生頻率排列 (高至低)

系統器官分類	頻率	副作用
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
免疫系統異常	罕見	過敏症、嚴重過敏性反應
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
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
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
	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、痙攣
	非常罕見	抗精神病藥物惡性症候群
	常見	調節異常、視力異常
視覺異常	不常見	眼動轉變 (Oculogyration)
	常見	心搏過速、心悸
心臟系統異常	罕見	心電圖之 QT 間期延長
	不常見	低血壓、熱潮紅、
血管方面異常	非常罕見	靜脈血栓性栓塞
呼吸道、胸部和縱膈異常	常見	呼吸困難
	非常常見	口乾、
胃腸消化系統異常	常見	唾液增加、便秘、嘔吐、消化不良、拉肚子
	不常見	腹部疼痛、噁心、胃腸脹氣
肝膽系統異常	不常見	肝功能測試不正常
	非常罕見	黃膽
皮膚和皮下組織異常	常見	多汗、搔癢
纖維異常	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
腎臟和泌尿系統異常	常見	肌肉僵硬
腎臟和泌尿系統異常	常見	排尿障礙、尿滯留
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)
生殖系統和乳房方面異常	不常見	射精障礙、勃起障礙
全身性的障礙和投藥部位狀況	罕見	男性女乳症、乳溢、無月經症
全身性的障礙和投藥部位狀況	常見	無力、疲勞

如同其他治療分類之抗精神病藥物，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 (Torsadede Pointes) 及猝死之案例 (請參閱 4.4 節)。
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

症狀：嗜睡、昏迷、錐體外徑症候群、痙攣、休克、體溫過高或過低。在臨床試驗中曾給予的口服投與最高單一劑量為 80 毫克，最多至 320 毫克。藥物過量並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：採取症狀及支持療法，口服後應儘快洗胃，並且投與活性碳。應給予能維持呼吸及心血管系統正常之治療方式。Epinephrine(adrenaline) 會使血壓降低，故不應使用。可以 Diazepam 治療痙攣；以 Biperiden 治療錐體外症候群。

5. 藥理作用

5.1 藥效動力學性質

藥理療效分類：抗精神病藥物 -Thioxanthene 衍生物

ATC-code：N05AF01

作用機轉：Flupentixol 為一含有 thioxanthene 基之抗精神病藥物 (neuroleptic)，Flupentixol 是兩個幾何異構物的混合物，活性 cis(Z)-

Flupentixol 及 trans(E)-Flupentixol 之比值約 1：1。抗精神病藥物之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 dopamineD1 及 D2 接受器皆具有高親和力，但是 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，在體外及體內對 dopamineD1 及 D2 接受器皆具有親和力。cis(Z)-Flupentixol 對 α 1-adrenoceptors 及 5-HT2 接受器具有高親和力，雖然低於 chlorprothixene、高劑量的 phenothiazines 及 clozapine，但對 cholinergic muscarine 接受器不具有親和力。故只有輕微的抗組織胺 antihistaminergic 性質且沒有阻斷 α 2-adrenoceptors 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 已被證實為一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 dopamineD2 結合位置的親和力有關聯。

在老鼠的口周圍的活動 (perioral movement) 與 D1 接受器被刺激或 D2 接受器被阻斷的數目而定。cis(Z)-Flupentixol 可預防這些活動。同樣地，從猴子的研究結果顯示出口部肌肉運動過度與 D1 接受器的被刺激較有關聯，對 D2 接受器的超敏感度則較低。這些導致聯想到在人體也有相同的 D1 接受器的活化作用，例如，肌緊張不足，因此阻斷 D1 接受器應該是有益的。在老鼠 Flupentixol 會延長酒精及巴比妥鹽引起的睡眠時間，在臨床使用上只在非常高的劑量才有輕微的鎮靜作用。如同其他抗精神病藥物，Flupentixol 會依劑量而增加血清中泌乳素的濃度。

臨床療效及安全性

Flupentixol 在臨床使用上活性範圍廣泛，會依劑量而有改變。Flupentixol 在低劑量 (1~2 毫克 / 天) 具有抗抑鬱、減輕焦慮及激活的作用。在中等劑量 (3~25 毫克 / 天)，Flupentixol 可用於治療急性及慢性精神病，在此劑量範圍 Flupentixol 事實上並非無鎮靜效果，因此不適合投與在病人患有嚴重運動性激動的病人。除了使徵兆減少，或完全排除精神分裂症之核心症狀如幻覺、妄想及思考障礙，Flupentixol 也有抑制消除 (抗自閉 anti-autistic 及使活化)，和提升情緒的性質，使得 Flupentixol 用於治療淡漠、退縮、抑鬱及缺乏動力的病人特別有效。隨著劑量的增加抗精神病的效果也增加，一些鎮靜作用也提早出現，Flupentixol 在劑量範圍內宣稱有減輕焦慮的作用，即使在高劑量治療下 Flupentixol 提升情緒及抑制消除的作用仍可維持。高劑量治療並不會增加錐體外症狀之發生率。

5.2 藥物動力學性質

下列為 cis(Z)-isomer 相關資料。

吸收：口服投與後，約在 4~5 小時內達到最高血中濃度 (Maximum Serum Levels)，口服生體可用率約為 40%。

分佈：擬是分佈體積 (apparent volume distribution(V_d) 約為 14.1l/kg，血漿蛋白結合率約 99%。

生物轉換：Flupentixol 的代謝有三個主要途徑，Sulphoxidation，側鏈 N-dealkylation 及 glucuronicacid. 結合。其代謝物缺乏精神藥理的活性，Flupentixol 在腦部或其他組織中優於其代謝物。

排除：排除半衰期 (elimination half-life $T_{1/2\beta}$) 約為 35 小時，平均全身性清除率 (mean systemic clearance Cl_r) 約為 0.29l/min。Flupentixol 主要經由糞便排泄，但也有少數經由尿液排除。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 4 倍。在哺乳婦女 Flupentixol 會有少量排至乳汁中，Flupentixol 在乳汁中濃度與在血清濃度的比值平均約為 1.3。

線性：其動力學性質為線性的，達到穩定狀態血漿濃度 (steady-state plasma level) 約須 7 天，口服 Flupentixol 5 毫克一天一次之平均最低的穩定狀態血漿濃度 (mean minimum steady-state plasma level) 約為 1.7ng(3.9nmol/l)。

老年患者：並未在老年人患者進行藥物動力學的研究，然而對於相關之 Thioxanthene 類藥物如 Zuclopenthixol，其藥物動力學參數與病人之年紀無關。

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

治療患有輕度～中度精神分裂症之病人，建議維持最低 (即在投與單一劑量前測量濃度) 血清 (血漿) 濃度為 1-3ng/ml(2-8nmole/l)。

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

在大鼠的生育力試驗，flupentixol 稍微地影響母鼠的受孕率，產生作用的劑量遠遠超過臨床使用的。在小鼠、大鼠及兔子的動物生殖力試驗並未證實本藥有致畸胎作用，在胚胎毒性影響方面，曾在大鼠及兔子投與具母體的毒性的劑量時，發現會增加著床後損失率 / 增加吸收率或偶發的流產。

致癌性

Flupentixol 並無致癌性質。

6. 產品資訊：

6.1 賦形劑：

裸錠 - Betadex，Lactose monohydrate，Maize starch，Hydroxypropyl cellulose，Microcrystalline cellulose，Croscarmellose sodium，Talc，Vegetable oil，hydrogenated，Magnesium stearate

包衣：Macrogol/PEG6000，Opadry II 85F32719 yellow。

6.2 配伍禁忌：無。

6.3 架貯期：3 年，請參考包裝上之有限期限：

6.4 貯存特別注意事項：勿超過 25°C

6.5 包裝：2-1000 粒 HDPE 塑膠瓶包裝

製造廠：H. Lundbeck A/S

廠址：Ottiliavej 9，2500 Valby Denmark

藥商：禾利行股份有限公司

地址：台北市敦化北路 311 號

經銷藥商：和安行股份有限公司

地址：台北市復興北路 164 號 6F

電話：02-27133260