

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluanxol 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää flupentiksolidihydrokloridia vastaten 5 mg flupentiksolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Laktoosimonohydraatti vastaten 48,49 mg laktoosia

Sunset yellow FCF (E110)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

5 mg tabletti: soikea, hieman kaksoiskupera, okranvärinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä FK.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Skitsofrenia ja muut psykoosit. Erityisesti apaattisten, syrjäänvetäytyneiden, aloitekyvyttömiä ja masentuneiden potilaiden hoidossa.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

##### *Aikuiset*

Hoito suositellaan aloitettavaksi yleensä annoksella 1 mg 3 kertaa päivässä (ks. Fluanxol 0,5 ja 1 mg tabletit). Ylläpito-hoidossa tavallisesti 3 - 15 mg päivässä, mahdollisesti jaettuna 2 - 3 kerta-annokseen. Produktiivisissa psykoottisissa oireissa 15 - 40 mg. Siirryttäessä Fluanxol-tablettihoitosta Fluanxol Depot-hoittoon kerroin on neljä esim.: Fluanxol 10 mg/pv ~ Fluanxol Depot 40 mg i.m. kahden viikon välein.

##### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäille potilaille tulisi käyttää matalia annoksia.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Fluanxolia voidaan antaa tavanomaisina annoksina potilaille, joiden munuaistoiminta on alentunut.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Varovainen annostelu ja seerumipitoisuuden määrittäminen on suositeltavaa mikäli mahdollista.

##### *Pediatriset potilaat*

Flupentiksolia ei suositella käytettäväksi lapsilla puuttuvan kliinisen kokemuksen vuoksi.

Antotapa

Tabletit niellään veden kera.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Verenkiertokollapsi, eri syistä johtuva tajunnanlama (esim. alkoholi-, barbituraatti- tai opiaattimyrkytys), kooma.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### *Maligni neuroleptioireyhtymä*

Neuroleptien käyttöön liittyy malignin neuroleptisyndrooman (hypertermia, lihasjäykkyys, tajunnan vaihtelut, autonomisen hermoston epävakaus) kehittymisen mahdollisuus. Pieniannoksilla perinteisillä psykoosilääkkeillä riski saattaa olla suurempi. Potilaat, joilla on ollut elimellinen aivo-oireyhtymä, älyllistä kehitysvammaisuutta ja alkoholin tai opiaattien väärinkäyttöä ovat yliedustettuina kuolemaan johtaneissa tapauksissa.

Hoito: Neuroleptilääkityksen lopetus. Oireiden mukainen hoito sekä yleiset supportiiviset hoitotoimenpiteet. Dantroleeni ja bromokriptiini voivat olla avuksi. Oireet voivat jatkua yli viikon sen jälkeen kun neuroleptien nauttiminen on lopetettu ja hiukan pidempään silloin kun potilas on käyttänyt depotvalmisteita.

#### *Elimellinen aivo-oireyhtymä, kouristukset tai maksasairaus*

Muiden neuroleptien tapaan Fluanxolia tulisi käyttää varovaisesti potilailla, joilla on elimellinen aivo-oireyhtymä, kouristuksia tai pitkälle edennyt maksasairaus.

#### *Levottomat potilaat*

Fluanxolia ei suositella levottomille tai yliaktiivisille potilaille sen aktivoivan vaikutuksen vuoksi, koska heidän oireensa voivat pahentua. Mahdollinen aiempi rauhoittava lääkitys tai sedatiivinen neuroleptilääkitys on lopetettava asteittain.

#### *Diabetes*

Kuten muutkin psykotrooppiset lääkeaineet flupentiksoli saattaa muuttaa insuliinin ja glukoosin vaikutusta, mistä syystä diabeetikkojen diabeteslääkitys tulisi tarkistaa.

#### *Pitkäaikaiskäyttö*

Pitkäaikaislääkitystä saavat potilaat, erityisesti suuria annoksia käyttävät, tulisi määrääjain tutkia huolellisesti ylläpitoannoksen mahdollisen pienentämisen arvioimiseksi.

#### *QT-aika*

Kuten muutkin antipsykoottiset lääkkeet, flupentiksoli saattaa pidentää QT-aikaa. QT-ajan piteneminen saattaa lisätä vakavien rytmihäiriöiden riskiä. Flupentiksolia tulee siksi käyttää varoen, jos potilaalla on hypokalemia, hypomagnesemia tai perinnöllinen alttius näille, ja jos potilaalla on anamneesissa kliinisesti merkittävä sydän- ja verisuonisairaus, esim. bradykardia (<50 lyöntiä minuutissa), hiljattain sairastettu akuutti sydäninfarkti, kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta tai rytmihäiriöitä.

Muiden psykoosilääkkeiden samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

#### *Laskimotukokset*

Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla on usein hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen Fluanxol-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

Iäkkäät

### *Aivoverenkiertohäiriöt*

Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella aivoverenkiertohäiriöiden vaara suurenee kolminkertaiseksi niillä dementiapotilailla, jotka käyttävät atyyppisiä psykoosilääkkeitä. Tämän lisääntyneen riskin mekanismia ei tunneta. Lisääntynyttä riskiä ei voi poissulkea muidenkaan psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä tai muilla potilasryhmillä. Flupentiksolia tulee käyttää varoen niillä potilailla, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

### *Lisääntynyt kuolleisuus iäkkäillä dementiaa sairastavilla henkilöillä*

Tulokset kahdesta suuresta seurantatutkimuksesta osoittivat, että antipsykooteilla hoidettavilla iäkkäillä, dementiaa sairastavilla henkilöillä, on hieman kohonnut kuolleisuusriski verrattuna niihin, joita ei hoideta. Tiedot eivät ole riittäviä riskin suuruuden tarkkaan arviointiin ja syy kohonneeseen riskiin on tuntematon.

Fluanxolia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

### *Apuaineet*

Tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Tätä lääkettä ei tule antaa potilaille, joilla on harvinainen periytyvä galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö. Tabletit sisältävät myös Sunset yellow FCF (E110) väriainetta, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta

Flupentiksoli voi tehostaa alkoholin sedatiivista vaikutusta ja barbituraattien sekä muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden vaikutuksia. Neuroleptit voivat lisätä tai vähentää antihypertensiivisten lääkeaineiden vaikutusta. Guanetidiiniin ja muiden samankaltaisesti vaikuttavien lääkeaineiden antihypertensiivinen vaikutus vähenee. Neuroleptien ja litiumin samanaikainen käyttö lisää neurotoksisuusriskiä. Trisykliset depressiolääkkeet ja neuroleptit inhiboivat toistensa metaboliaa. Flupentiksoli voi vähentää levodopan ja adrenergisten lääkeaineiden vaikutusta. Samanaikainen käyttö metoklopramidin ja piperatsiinin kanssa lisää ekstrapyramidaalisten oireiden riskiä.

Muiden QT-aikaa merkittävästi pidentävien lääkkeiden käyttö antipsykoottihoidon aikana saattaa lisätä QT-ajan pitenemistä. Tällaisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä tulee välttää. Näitä ovat:

- Ia- ja III-ryhmän rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, amiodaroni, sotaloli ja dofetilidi)
- jotkut antipsykoottiset lääkkeet (esim. tioridatsiini)
- jotkut makrolidit (esim. erytromysiini)
- jotkut antihistamiinit (esim. terfenadiini, astemitsoli)
- jotkut kinoloniantibiootit (esim. gatifloksasiini, moksifloksasiini).

Luettelo ei ole täydellinen, ja myös muita sellaisia lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa merkittävästi (esim. sisapridi, litium), tulee välttää.

Elektrolyyttitasojen muutoksia aiheuttavia lääkkeitä, kuten tiatsididiureetteja (hypokalemia), sekä flupentiksolin pitoisuutta plasmassa nostavia lääkkeitä tulee käyttää varoen, koska ne saattavat lisätä QT-ajan pidentymisen ja vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4).

## **4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Fluanxolia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei lääkkeen oletettu hyöty potilaalle ole merkittävämpi kuin sikiöön kohdistuva teoreettinen riski.

Psykoosilääkkeille (myös Fluanxol) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio,

hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa havaittiin lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

#### Imetys

Flupentiksoli erittyy äidinmaitoon pienessä määrin, mutta käytettäessä terapeutisia annoksia siitä ei todennäköisesti ole haittaa lapselle. Lapsen nauttima annos on vähemmän kuin 0,5 % äidin painoon suhteutetusta päiväannoksesta. Imetystä voidaan jatkaa Fluanxol-hoidon aikana, mikäli se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi, mutta erityisesti lapsen neljän (4) ensimmäisen elinviikon aikana seuranta on suositeltavaa.

#### Hedelmällisyys

Ihmisillä on raportoitu hättävää vaikutuksina esimerkiksi hyperprolaktinemiaa, galaktorreaa, amenorreaa, libidon heikkenemistä, erektio- ja ejakulaatiohäiriöitä (ks. kohta 4.8). Näillä voi olla negatiivinen vaikutus miehen ja naisen sukupuolitoimintoihin ja hedelmällisyyteen.

Jos kliinisesti merkittäviä hyperprolaktinemiaa, galaktorreaa, amenorreaa tai seksuaalisia toimintahäiriöitä ilmenee, on harkittava annoksen pienentämistä (jos mahdollista) tai lopettamista. Vaikutukset korjautuvat, kun lääkitys lopetetaan.

Rotilla tehdyissä prekliinisissä lisääntymistutkimuksissa, flupentiksolin vaikutus naarasrottien lisääntymiskykyyn oli vähäinen. Vaikutukset havaittiin annoksilla, jotka olivat reilusti enemmän kuin annokset, joita annettiin kliinisessä käytössä.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Pieniä ja keskisuuria annoksia käytettäessä Fluanxol ei ole sedatiivinen. Psykotrooppista lääkitystä saavia potilaita tulisi kuitenkin varoittaa mahdollisista vaikutuksista auton ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, jotka johtuvat itse sairauden ja/tai lääkkeen alentavasta vaikutuksesta potilaiden yleiseen tarkkaavaisuuteen ja keskittymiskykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on luokiteltu alla seuraavasti: MedDRA:n yleisyysluokitus ja elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Ei-toivottujen vaikutusten esiintymistiheys ja vakavuus ovat ilmeisimmät hoidon varhaisessa vaiheessa ja ne pienenevät hoitoa jatkettaessa.

Erityisesti hoidon alussa voi ilmetä ekstrapyramidaalisia oireita. Useimmissa tapauksissa näitä hättävää vaikutuksia voidaan tyydyttävästi hillitä pienentämällä annosta ja/tai parkinsonismilääkkeillä. Parkinsonismilääkkeiden rutiininomaista profylaktista käyttöä ei suositella. Bentsodiatsepiinijohdos tai propranololi voi olla hyödyksi jatkuvassa akatisiassa. Ohimenevää unettomuutta ja levottomuutta esiintyy erityisesti silloin kun potilaan lääkitys vaihdetaan sedatiivisesti vaikuttavasta neuroleptista.

Kliinisissä tutkimuksissa (N=1158 potilasta) on raportoitu seuraavanlaisia hättävää vaikutusten esiintymistiheyksiä:

MedDRA:n elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	MedDRA:n suosittelema termi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinaiset	Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen.
Psykkiset häiriöt	Yleiset	Unettomuus, levottomuus.

	Melko harvinaiset	Masennus, sekavuus.
Hermosto	Hyvin yleiset	Ekstrapyramidaaliset oireet, akatisia, parkinsonismi.
	Yleiset	Vapina, hypokinesia, uneliaisuus, heitehuimaus, dystonia, päänsärky.
	Melko harvinaiset	Dyskinesia, amnesia, kouristukset.
Silmät	Yleiset	Epänormaali akkommodaatio.
	Melko harvinaiset	Silmän kiertoliikkeitä aiheuttava kohta.
Sydän	Melko harvinaiset	Palpitaatio.
Verisuonisto	Melko harvinaiset	Hypotensio, kuumottava ohimenevä etenkin kasvojen ja kaulan punoitus.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinaiset	Hengenahdistus.
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	Syljenerityksen lisääntyminen, suun kuivuminen, ummetus, pahoinvointi, ripuli, oksentelu, dyspepsia.
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset	Keltatauti.
Ihon ja ihonalainen kudokset	Melko harvinaiset	Hikoilun lisääntyminen, ihottuma, kutina.
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset	Nivelkipu.
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Virtsaaishäiriöt.
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Impotenssi, synnytykseen liittymätön maidon erityys, kuukautishäiriöt ja libidon heikkeneminen.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Väsymys, voimattomuus.
Tutkimukset	Yleiset	Painon nousu.

### Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset

MedDRA:n elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	MedDRA:n suositteleva termi
Hermosto	Melko harvinaiset	Tardiivi dyskinesia.
	Hyvin harvinaiset	Maligni neuroleptisyndrooma.
Sappi ja maksa	Melko harvinaiset	Epänormaali maksan toimintakoe.

#### *Luokkavaikutukset*

Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden, myös flupentiksolin on raportoitu aiheuttaneen seuraavia harvinaisia haittavaikutuksia: QT-ajan pidentyminen; kammioarytmiat - kammiovärinä, kammiotakykardia; kääntyvien kärkien takykardia; sydänpysähdys; ja selittämätön äkkikuolema (ks. kohta 4.4).

Antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen laskimotukoksia, keuhkoemboliaa ja syviä laskimotukoksia – näiden yleisyys on tuntematon.

Psykoosilääkkeille on raportoitu vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)- sen yleisyys on tuntematon.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

#### 4.9 Yliannostus

Oireet: uneliaisuus, kooma, ekstrapyramidaaliset oireet, kouristukset, sokki ja hyper- tai hypotermia.

Kliinisissä tutkimuksissa suurin suun kautta otettu kerta-annos oli 80 mg ja päiväannos 320 mg.

Kun flupentiksolia on otettu yliannostus yhdessä muiden sydämeen toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa, on raportoitu EKG-muutoksia, QT-ajan pitenemistä, kääntyvien kärkien takykardiaa, sydänpysähdystä ja kammioarytmioita.

Hoito: hoito on oireiden mukaista ja supportiivista. Mahdollisimman pian Fluanxolin nauttimisen jälkeen tulisi tehdä mahahuuhtelu ja antaa aktiivihilteä. Hengitystä ja kardiovaskulaarista toimintaa tukevat toimenpiteet tulisi panna alulle. Adrenaliinia ei tulisi antaa, koska siitä voi olla seurauksena verenpaineen aleneminen. Kouristuksia voidaan hoitaa diatsepaamilla ja ekstrapyramidaalisia oireita biperideenilla.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet – tioksanteenijohdokset.

ATC-koodi: N05AF01

##### *Vaikutusmekanismi*

Flupentiksoli on tioksanteeniryhmän neurolepti.

Flupentiksoli on kahden geometrisen isomeerin seos, aktiivin flupentiksolin ja lähes inaktiivin trans-flupentiksolin, joiden suhde on noin 1:1.

Neuroleptien antipsykoottinen vaikutus liittyy niiden dopamiinireseptorisalpaukseen, mutta lisäksi on mahdollisesti myös 5-HT (5-hydroksitryptamiini) -reseptorien salpaus. Flupentiksolilla on suuri affiniteetti dopamiini D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-reseptoreihin *in vitro* ja *in vivo*. Kun taas flufenatsiinilla on melkein selektiivinen vaikutus D<sub>2</sub>-reseptoreihin *in vivo*. Epätyypillisellä antipsykootilla klotsapiinilla, kuten flupentiksolilla, on yhtä suuri affiniteetti D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-reseptoreihin sekä *in vitro* että *in vivo*.

Flupentiksolilla on suuri affiniteetti α<sub>1</sub>-adrenergisiin reseptoreihin sekä 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreihin, tosin se on heikompi kuin klooriprotikseenilla, suuri-annosfentiatsiineilla ja klotsapiinilla. Flupentiksolilla ei ole affiniteettia kolinergeisiin muskariinireseptoreihin. Sillä on vain heikot antihistaminergiset ominaisuudet eikä sillä ole α<sub>2</sub>-adrenergisten reseptorien salpausvaikutusta.

Kaikissa kokeellisissa neuroleptista aktiivisuutta (dopamiinireseptorisalpaus) tutkivissa tutkimuksissa flupentiksoli on osoittautunut tehokkaaksi neuroleptiksi. Korrelaatio on löydetty *in vivo* testimallien, *in vitro* affiniteetin dopamiini D<sub>2</sub> sitoutumiskohtiin sekä keskimääräisten peroraalisten antipsykoottisten päivittäisannosten välillä.

Rottien perioraaliset liikkeet ovat riippuvaisia D<sub>1</sub>-reseptorien stimulaatiosta tai D<sub>2</sub>-reseptoreiden salpauksesta. Liikkeet voidaan estää cis-flupentiksolilla. Sen lisäksi tulokset apinoilla tehdyistä

tutkimuksista osoittavat, että oraali hyperkinesia liittyy enemmän  $D_1$ -reseptorien stimulaatioon ja vähemmässä määrin  $D_2$ -reseptorien yliherkkyyteen. Tämä johtaa siihen oletukseen, että  $D_1$ -reseptorien aktivaatiosta aiheutuu samanlaisia vaikutuksia ihmiselle, eli dyskinesiaa, ja siksi  $D_1$ -reseptorien salpaus olisi eduksi.

Vain erittäin suurina annoksina flupentiksoli pidentää alkoholilla ja barbituraatilla aikaansaadun unen kestoa hiirillä, mikä merkitsee hyvin heikkoa sedatiivista vaikutusta kliinisessä käytössä.

Useimpien muiden neuroleptien tavoin flupentiksoli annoksesta riippuen nostaa seerumin prolaktiinitasoa.

#### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Flupentiksolin kliininen käyttöalue on laaja ja vaihtelee käytetystä annoksesta riippuen. Keskiuurilla annoksilla (3-25 mg/vrk) flupentiksoli on tarkoitettu skitsofrenian ja muiden psykoosien hoitoon. Näillä annoksilla flupentiksolilla ei ole epäspesifistä, sedatiivista vaikutusta ja sitä ei suositella käytettäväksi potilailla, joilla esiintyy vaikeaa psykomotorista levottomuutta. Flupentiksoli vähentää merkittävästi tai poistaa täysin skitsofrenian keskeisiä oireita, kuten aistiharhoja, harhaluuloja ja ajatustoiminnan häiriöitä. Sen lisäksi flupentiksolilla on myös estyneisyyttä vähentävä (antiautistinen ja aktivoiva) vaikutus sekä mielialaa kohottava ominaisuus, jotka ovat erityisen edullisia apaattisten, syrjäänvetäytyneiden, masentuneiden ja heikosti motivoituneiden potilaiden hoidossa.

Antipsykoottinen vaikutus kasvaa annoksen kasvaessa, jolloin voidaan odottaa esiintyvän jonkin verran sedatiivista vaikutusta. Fluanxolilla on kaikilla annoksilla selvä anksiolyyttinen vaikutus ja suurillakin annoksilla hoidettaessa Fluanxolin mielialaa kohottava ja aktivoiva vaikutus säilyy. Hoito suurilla annoksilla ei lisää ekstrapyramidaalisten oireiden esiintymistäajuutta.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Seuraavat tiedot koskevat aktiivista cis-flupentiksolia.

#### *Imeytyminen*

Oraalista antoa seuraava huippupitoisuus seerumissa saavutetaan noin 4–5 tunnissa. Oraalinen biologinen hyötyosuus on noin 40 %.

#### *Jakautuminen*

Todennäköinen jakautumistilavuus ( $V_d$ )<sub>β</sub> on noin 14,1 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 99 %.

#### *Biotransformaatio*

Flupentiksoli metaboloituu pääasiassa sulfoksidaation, sivuketjun N-dealkylaation ja glukuronihappokongugaation kautta. Metaboliiteilla ei ole psykofarmakologista aktiivisuutta. Metaboliitteihin nähden flupentiksoli on hallitsevana aivoissa ja muissa kudoksissa.

#### *Eliminaatio*

Eliminaation puoliintumisaika ( $T_{1/2\beta}$ ) on noin 35 tuntia ja keskimääräinen systeempuhdistuma ( $Cl_s$ ) on noin 0,29 l/min.

Flupentiksoli erittyy pääasiassa ulosteeseen, mutta myös jossain määrin virtsaan. Tutkimuksessa ihmiselle annettiin tritiumilla merkittyä flupentiksolia, minkä erittymismalli osoitti, että erittyminen ulosteeseen on noin nelinkertaista virtsaanerittymiseen verrattuna.

Flupentiksoli erittyy pienessä määrin äidinmaitoon. Flupentiksolin pitoisuuksien suhde äidinmaito / äidin plasma on keskimäärin 1,3.

#### *Lineaarisuus*

Kinetiikka on lineaarinen. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 7 päivässä. Flupentiksolin päivittäistä 5 mg:n kerta-annosta vastaava keskimääräinen minimi vakaan tilan pitoisuus on noin 1,7 ng/ml (3,9 nmol/l).

#### *Vanhuksset*

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty vanhuksilla. Kuitenkin sukulaistioksanteenilla tsuklopentiksolilla farmakokineettiset parametrit ovat suureksi osaksi riippumattomia potilaan iästä.

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

Tietoja ei ole käytettävissä.

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Ylläolevien eliminaation ominaispiirteiden perusteella on järkeenkäypää olettaa, että todennäköisesti munuaistoiminnan heikentymisellä ei ole paljon vaikutusta flupentiksolin pitoisuuksiin seerumissa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Flupentiksolilla on alhainen akuutti toksisuus. Flupentiksolin hajoamistuotteen LD<sub>50</sub> on hieman suurempi kuin flupentiksolilla. Hajoamistuotteen kroonista toksisuutta ei ole erikseen tutkittu. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa ei ole tullut ilmi mitään huolestuttavaa liittyen flupentiksolin terapeuttiseen käyttöön.

Toksisuustutkimustulokset lisääntymiseen kohdistuvista vaikutuksista osoittavat, ettei ole erityistä syytä varoa flupentiksolin käyttöä fertiileillä naisilla.

Rotilla tehdyissä prekliinisissä lisääntymistutkimuksissa, flupentiksolin vaikutus naarasrottien lisääntymiskykyyn oli vähäinen. Vaikutukset havaittiin annoksilla, jotka olivat reilusti enemmän kuin annokset, joita annettiin kliinisessä käytössä.

Kaneilla, hiirillä ja rotilla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu teratogeenisiä vaikutuksia.

Sikiötoksisuudesta johtuvia vaikutuksia kuten lisääntynyttä hedelmöitymisen jälkeistä hävikkiä / lisääntynyttä absorptiota tai satunnaisia keskenmenoja havaittiin rotilla ja kaneilla annoksilla, jotka olivat toksisia emoilla.

Flupentiksoliin ei liity karsinogeenisuuden mahdollisuutta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tablettidyin: beetadeksi, laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, hydroksipropyyliselluloosa, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, talkki, hydrogenoitu kasviöljy, magnesiumstearaatti.

Päällyste ja väriaineet: polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu), makrogoli/PEG 3350, talkki, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), Sunset yellow FCF (E110), makrogoli/PEG 6000.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

100 tablettia HDPE-purkissa.

HDPE-purkkien kierrekorkki on lapsiturvallinen.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVANHALTIJA**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Tanska

### **8. MYYNTILUVANNUMERO**

29115

### **9. MYYNTILUVANMYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.11.2011

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.03.2016