

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

Paraoranssi, 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.

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. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tabletit sisältävät myös paraoranssia (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 haittavaikutuksina 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. Psykotropista 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 haittavaikutuksia voidaan tyydyttävästi hillitä pienentämällä annosta ja/tai parkinsonismilääkkeillä. Parkinsonismilääkkeiden rutiininomaisista 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 haittavaikutusten 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 kohtaus.
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 kudος	Melko harvinaiset	Hikoilun lisääntyminen, ihottuma, kutina.
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset	Nivelkipu.
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Virtsamishäiriöt.
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Impotenssi, synnytykseen liittymätön maidon erityys, kuukautishäiriöt ja libidon heikkeneminen.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Väsytys, voimattomuus.
Tutkimukset	Yleiset	Painon nousu.

Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset

MedDRA:n elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	MedDRA:n suositteleva termi
Hermosto	Melko harvinaisen	Tardiivi dyskinesia.
	Hyvin harvinaisen	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; kammioarytmia - 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. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 mahahuuhdeltu ja antaa aktiivihäiltä. 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 D₁- ja D₂-reseptoreihin *in vitro* ja *in vivo*. Kun taas flufenatsiinilla on melkein selektiivinen vaikutus D₂-reseptoreihin *in vivo*. Epätyypillisellä antipsykootilla klotsapiinilla, kuten flupentiksolilla, on yhtä suuri affiniteetti D₁- ja D₂-reseptoreihin sekä *in vitro* että *in vivo*.

Flupentiksolilla on suuri affiniteetti α_1 -adrenergisiin reseptoreihin sekä 5-HT₂-reseptoreihin, tosin se on heikempi kuin klooriprotikseenilla, suuri-annosfentiatsiineilla ja klotsapiinilla. Flupentiksolilla ei ole affiniteettia kolinergeisiin muskariinireseptoreihin. Sillä on vain heikot antihistaminergiset ominaisuudet eikä sillä ole α_2 -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 D₂ sitoutumiskohtiin sekä keskimääräisten peroraalisten antipsykoottisten päivittäisannosten välillä.

Rottien perioraaliset liikkeet ovat riippuvaisia D_1 -reseptorien stimulaatiosta tai D_2 -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 hyötösuus on noin 40 %.

Jakautuminen

Todennäköinen jakautumistilavuus (V_d)_β on noin 14,1 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 99 %.

Biotransformaatio

Flupentiksoli metaboloituu pääasiassa sulfoksidaation, sivuketjun N-dealkylaation ja glukuronihappokonjugaation 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 systeemipuhdistuma (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).

Vanhukset

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty vanhuksilla. Kuitenkin suklaistioksanteenilla 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 LD₅₀ 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

Tablettiydin: 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), paraoranssi (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. MYYNTILUVAN HALTIJA

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29115

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.11.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fluanxol 5 mg tablett, filmdragerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller flupentixoldihydroklorid motsvarande 5 mg flupentixol.

Hjälpämnen med känd effekt:

Laktosmonohydrat motsvarande 48,49 mg laktos

Para-orange, Sunset yellow FCF (E110)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad

5 mg tablett: oval, något bikonvex, ockragul filmdragerad tablett märkt med FK.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Schizofreni och andra psykoser. Särskilt för behandling av apatiska, tillbakadragna, initiativfattiga och deprimerade patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Den vanliga rekommenderade initiala dosen är 1 mg 3 gånger per dag (se Fluanxol 0,5 och 1 mg tabletter). Den vanliga underhållsdosen är 3–15 mg per dag, eventuellt uppdelat i 2–3 doser. Vid produktiva psykotiska symtom är dosen 15–40 mg.

Äldre patienter

Äldre patienter ska ges låga doser.

Nedsatt njurfunktion

Fluanxol kan ges i normal dosering till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Försiktig dosering rekommenderas och om möjligt företas serumkoncentrationsbestämning.

Pediatrisk population

Flupentixol rekommenderas inte för behandling av barn eftersom klinisk erfarenhet saknas.

Administreringsätt

Tabletterna sväljes med vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Cirkulationskollaps. Sänkt medvetandegrad oavsett orsak (t.ex. intoxikation med alkohol, barbiturater eller opioider), koma.

4.4 Varningar och försiktighet

Malignt neuroleptikasyndrom

Risk för utveckling av malignt neuroleptikasyndrom (hypertermi, rigiditet, växlande medvetandegrad, instabila autonoma funktioner) föreligger med varje neuroleptikum. Vid låga doser av typiska antipsykotika kan risken vara högre. Av fall som lett till döden har största delen varit patienter som redan tidigare haft ett organiskt psykosyndrom, psykisk utvecklingsstörning eller varit missbrukare av opiater eller alkohol.

Behandling: Neuroleptika utsättes. Symtomatisk behandling och allmänt understödande behandling ges. Dantrolen och bromokriptin kan vara till hjälp. Symtomen kan bestå i mer än 1 vecka efter utsättning av neuroleptikaterapi och aningen längre då patienten har använt depotpreparat.

Organiskt psykosyndrom, krampanfall eller leversjukdom

Liksom andra neuroleptika ska försiktighet iaktas vid användning av flupentixol hos patienter med organiskt psykosyndrom, krampanfall eller långt framskriden leversjukdom.

Oroliga patienter

Fluanxol rekommenderas inte för oroliga eller överaktiva patienter på grund av dess aktiverande effekt, eftersom deras symtom kan förvärras. Eventuell tidigare lugnande läkemedelsbehandling eller sedativ neuroleptikaterapi ska utsättas gradvis.

Diabetes

Liksom andra psykotropika kan flupentixol förändra effekten av insulin och glukos och därför kan behandlingen med antidiabetika hos diabetiker behöva granskas.

Långtidsbehandling

Patienter som får långtidsbehandling, särskilt patienter som använder stora doser, ska regelbundet undersökas för att utvärdera eventuell minskning av underhållsdosen.

QT-intervall

Liksom andra antipsykotika, kan flupentixol förlänga QT-tiden. Förlängd QT-tid kan öka risken för allvarliga rytmrubbningar. Försiktighet ska därför iaktas om patienten har hypokalemi, hypomagnesemi eller ärftlig benägenhet för dessa, och om patienten i anamnesen har kliniskt betydande hjärt- och kärlsjukdom, t.ex. bradykardi (< 50 slag per minut), nyligen inträffad akut hjärtinfarkt, okompenserad hjärtsvikt eller rytmrubbningar. Samtidig användning av andra antipsykotika ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Ventrombos

Fall av ventromboser (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandlingen med Fluanxol och preventiva åtgärder bör insättas.

Äldre

Cerebrovaskulära händelser

En omkring tre gånger högre risk för cerebrovaskulära händelser har observerats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar med vissa atypiska neuroleptika bland patienter med

demens. Bakomliggande mekanistisk förklaring till denna riskökning är okänd. En ökad risk även för andra neuroleptika samt bland andra patientpopulationer kan inte uteslutas. Flupentixol bör därför ges med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

Ökad dödlighet hos äldre patienter med demens

Data från två stora observationsstudier visade att äldre patienter med demens som behandlas med antipsykotika har en något ökad dödlighet jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av risken och orsaken till denna.

Fluanxol är inte godkänd för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

Hjälpämnen

Tabletterna innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Tabletterna innehåller också färgämnet para-orange (Sunset yellow FCF, E110) vilket kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som ska användas med försiktighet

Flupentixol kan öka den sedativa effekten av alkohol samt effekterna av barbiturater och andra CNS-dämpande läkemedel. Neuroleptika kan öka eller minska effekten av antihypertensiva läkemedel. Den antihypertensiva effekten av guanetidin och andra läkemedel med liknande effekt minskar. Samtidig användning av neuroleptika och litium ökar risken för neurotoxicitet. Tricykliska antidepressiva och neuroleptika hämmar varandras metabolism. Flupentixol kan minska effekten av levodopa och adrenerga medel. Samtidig användning med metoklopramid och piperazin ökar risken för extrapyramidala symtom.

Användning av andra läkemedel som betydligt förlänger QT-tiden under behandling med antipsykotika kan öka förlängningen av QT-tiden. Samtidig användning av sådana läkemedel ska undvikas. Dessa läkemedel är:

- antiarytmika, klass Ia och III (t.ex. kinidin, amiodaron, sotalol och dofetilid)
- vissa antipsykotika (t.ex. tioridazin)
- vissa makrolider (t.ex. erytromycin)
- vissa antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemizol)
- vissa kinolonantibiotika (t.ex. gatifloxacin, moxifloxacin).

Listan är inte fullständig, och även andra läkemedel som är kända för att betydligt förlänga QT-tiden (t.ex. cisaprid, litium) ska undvikas.

Läkemedel som orsakar förändringar i elektrolytnivån, såsom tiaziddiuretika (hypokalemi) samt läkemedel som ökar flupentixolkoncentrationen i plasma ska användas med försiktighet, eftersom de kan öka risken för förlängning av QT-tiden och allvarliga rytmrubbningar (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Fluanxol ska inte användas under graviditet såvida inte den förväntade nyttan hos patienten uppväger den teoretiska risken för fostret.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive Fluxanol) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom. Symtomen kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Djurstudier har påvisat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Flupentixol återfinns i bröstmjölken i små mängder, det är dock inte troligt att barnet påverkas vid terapeutiska doser. Den dos som barnet får är mindre än 0,5 % av den dagliga dosen relaterad till moderns vikt. Behandling med Fluanxol kan fortsätta under amning om det anses kliniskt viktigt, men kontroll av barnet rekommenderas, särskilt under de första fyra (4) veckorna efter födseln.

Fertilitet

Hos människa har biverkningar såsom hyperprolaktinemi, galaktorré, amenorré, försvagad libido, erektil dysfunktion och utebliven ejakulation rapporterats (se avsnitt 4.8). Dessa biverkningar kan ha en negativ inverkan på kvinnlig och/eller manlig sexuell funktion och fertilitet.

Om klinisk signifikant hyperprolaktinemi, galaktorré, amenorré eller sexuell dysfunktion inträffar bör en dosreduktion övervägas (om möjligt), alternativt utsättning. Effekterna är reversibla vid utsättning.

I prekliniska fertilitetsstudier hos råttor sågs en mindre effekt på reproduktionsförmågan hos honråttor. Effekterna observerades vid betydligt högre doser än vid klinisk användning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid låga och måttliga doser är Fluanxol inte sedativ.

Patienter som får psykotropiska läkemedel ska varnas om effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dessa effekter beror på själva sjukdomens och/eller läkemedlets nedsättande effekt på patientens allmänna uppmärksamhet och koncentrationsförmåga.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna har klassificerats nedan enligt följande: MedDRA frekvensklassificering och organklass / rekommenderad term

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvensen och allvarlighetsgraden av oönskade effekter är tydligaste i den tidiga fasen av behandlingen och minskar vid fortsatt behandling.

Extrapyramidala biverkningar kan inträffa, framförallt i början av behandlingen. Vid de flesta tillfällen kan dessa biverkningar kontrolleras tillfredsställande genom dosreduktion och/eller med antiparkinsonläkemedel. Rutinmässig profylaktisk användning av antiparkinsonläkemedel rekommenderas inte. Vid bestående akatisi kan ett bensodiazepinderivat eller propranolol vara användbart. Övergående insomnia och oro förekommer särskilt när patientens läkemedelsbehandling byts från ett sedativt neuroleptikum.

I kliniska prövningar (n=1 158 patienter) har följande biverkningsfrekvenser rapporterats:

Organklass enligt MedDRA	Frekvens	MedDRA:s rekommenderade term
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Minskad aptit, ökad aptit.
Psykiska störningar	Vanliga	Insomnia, oro.
	Mindre vanliga	Depression, konfusion.
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Extrapyramidala symtom, akatisi, parkinsonism.
	Vanliga	Tremor, hypokinesi, somnolens, vertigo, dystoni, huvudvärk.
	Mindre vanliga	Dyskinesi, amnesi, konvulsion.
Ogon	Vanliga	Ackommodationsstörningar.

	Mindre vanliga	Anfall som orsakar roterande ögonrörelser.
Hjärtat	Mindre vanliga	Palpitation.
Blodkärl	Mindre vanliga	Hypotension, övergående rodnad och värmekänsla i ansiktet och halsen.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné.
Magtarmkanalen	Vanliga	Salivhypersekretion, munntorrhet, konstipation, illamående, diarré, kräkningar, dyspepsi.
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Gulsot.
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hyperhidros, eksem, klåda.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Ledsmärta.
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Urineringsbesvär.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Impotens, mjölkutsöndring från bröstet utan graviditet, menstruationsstörningar och minskad libido.
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet, asteni.
Undersökningar	Vanliga	Ökad vikt.

Biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning

Organklass enligt MedDRA	Frekvens	MedDRA:s rekommenderade term
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Tardiv dyskinesi.
	Mycket sällsynta	Malignt neuroleptikasyndrom.
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Abnormalt leverfunktionstest.

Klasseffekter

Liksom andra antipsykotika har flupentixol rapporterats orsaka följande sällsynta biverkningar: förlängd QT-tid, kammararytmier – kammarflimmer, kammartakykardi, torsades de pointes, hjärtstopp och oförklarlig plötslig död (se avsnitt 4.4).

I samband med användning av antipsykotika har ventromboser, lungemboli och djupa ventromboser rapporterats – frekvensen av dessa är okänd.

Läkemedelsutsättningssyndrom hos nyfödda (se avsnitt 4.6) har rapporterats för antipsykotika – frekvensen är okänd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom: somnolens, koma, extrapyramidala symtom, kramper, chock, hyper- eller hypotermi.

Den högsta engångsdosen som givits per oralt i kliniska studier var 80 mg och dygnsdosen 320 mg.

Vid överdosering av flupentixol tillsammans med andra läkemedel som påverkar hjärtfunktionen har EKG-förändringar, förlängd QT-tid, torsades de pointes, hjärtstopp och kammararytmier rapporterats.

Behandling: Symtomatisk och understödjande behandling ges. Ventrikelsköljning ska utföras så snart som möjligt efter Fluanxol-intag och aktivt kol ska ges. Åtgärder för att stödja andning och kardiovaskulär funktion ska sättas. Adrenalin ska inte ges då ytterligare blodtryckssänkning kan uppstå. Kramper kan behandlas med diazepam och extrapyramidala symtom med biperiden.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika – tioxantenderivat
ATC-kod: N05AF01

Verkningsmekanism

Flupentixol är ett neuroleptikum i tioxantengruppen.

Flupentixol är en blandning av två stereoisomerer, aktivt flupentixol och nästintill inaktiv trans-flupentixol, i det ungefärliga förhållandet 1:1.

Den antipsykotiska effekten av neuroleptika är korrelerad till deras dopaminreceptor-blockerande effekt, men även 5-HT (5-hydroxytryptamin) receptorblockad anses bidra. Flupentixol har stor affinitet för både dopamin D₁ och D₂-receptorer *in vitro* och *in vivo*, medan flufenazin har närmast selektiv effekt på D₂-receptorer *in vivo*. Klozapin, ett atypiskt anti-psykotiskt läkemedel, visar precis som flupentixol lika stor affinitet för D₁ och D₂-receptorer både *in vitro* och *in vivo*.

Flupentixol har hög affinitet till α_1 -adrenerga receptorer och 5-HT₂ receptorer, men lägre än klorprotixen, högdos fentiaziner och klozapin. Flupentixol har ingen affinitet för kolinergera muskarinreceptorer. Det har endast svaga antihistamina egenskaper och ingen α_2 -adrenerg receptorblockerande effekt.

Flupentixol har demonstrerats vara ett potent neuroleptikum i alla experimentella studier för neuroleptisk effekt (dopaminreceptorblockerande). Korrelation har visats mellan *in vivo* testmodeller, affinitet för dopamin D₂ bindning *in vitro* och de genomsnittliga perorala antipsykotiska dagliga doserna.

Råttornas periorala rörelser är beroende av stimulering av D₁-receptorer eller blockering av D₂-receptorer. Rörelserna kan hämmas med cis-flupentixol. Dessutom visar studier på apor att oral hyperknesi är mer förknippat med stimulering av D₁-receptorer och mindre med överkänsligheten av D₂-receptorer. Utifrån detta kan man anta att aktiveringen av D₁-receptorer orsakar liknande effekter hos människan, dvs. dyskinesi, och därför skulle blockering av D₁-receptorer vara fördelaktigt.

Flupentixol förlänger alkohol- och barbituratinducerad sömntid hos mus endast i mycket höga doser, vilket indikerar en mycket svag sedativ effekt i klinisk användning.

I likhet med andra neuroleptika ökar flupentixol serumprolaktinnivån.

Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska användningsområdet för flupentixol är omfattande och varierar beroende på vilken dos som används. Vid måttliga doser (3–25 mg/dag) är flupentixol avsett för behandling av schizofreni och andra psykoser. Vid sådana doser har flupentixol ingen ospecifik, sedativ effekt och rekommenderas inte för användning hos patienter med svår psykomotorisk oro.

Flupentixol minskar betydligt eller avlägsnar helt centrala symtom på schizofreni, såsom hallucinationer, vanföreställningar och störningar i tankeverksamhet. Dessutom har flupentixol en desinhiberande (antiautistisk och aktiverande) effekt och stämningshöjande effekt som är särskilt fördelaktiga vid behandling av apatiska, tillbakadragna, deprimerade och svagt motiverade patienter.

Den antipsykotiska effekten ökar vid högre doser, och då kan man förvänta en något sedativ effekt. Fluanxol har vid alla doser en tydlig anxiolytisk effekt och även vid högra doser bevaras den stämningshöjande och aktiverande effekten av Fluanxol. Behandling vid höga doser ökar inte frekvensen av extrapyramidala symtom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Följande uppgifter relateras till aktivt cis-flupentixol.

Absorption

Peroral administration ger maximala serumnivåer efter ca 4–5 timmar. Den orala biotillgängligheten är ca 40 %.

Distribution

Sannolika distributionsvolymen (V_d)_β är ca 14,1 l/kg. Plasmaproteinbindningen är ca 99 %.

Metabolism

Flupentixol metaboliseras huvudsakligen genom sulfoxidering, N-dealkylering av sidokedjan och konjugering med glukuronsyra. Metaboliterna saknar psykofarmakologisk aktivitet. I relation till metaboliterna är flupentixol dominerande i hjärnan och andra vävnader.

Eliminering

Elimineringshalveringstiden ($T_{1/2\beta}$) är ca 35 timmar och systemisk plasmaclearance (Cl_s) är i genomsnitt ca 0,29 l/min.

Flupentixol utsöndras huvudsakligen med faeces, men till viss del också med urinen.

Utsöndringsmönstret har studerats med hjälp av tritiummärkt flupentixol givet till människa.

Utsöndringsmodellen visade att utsöndringen via faeces är ca fyra gånger större än utsöndringen i urin.

Flupentixol utsöndras i små mängder i bröstmjölken. Förhållandet mellan flupentixolkoncentrationen i bröstmjolk och moderns serum är i genomsnitt 1,3.

Linjäritet

Kinetiken är linjär. Steady state nivåer i plasma uppnås efter ca 7 dagar. Den genomsnittliga (minimum) steady state koncentrationen efter 5 mg flupentixol per os en gång per dygn är ungefär 1,7 ng/ml (3,9 nmol/l).

Äldre patienter

Farmakokinetiska undersökningar har inte utförts hos äldre patienter. För zyklopentixol som är ett besläktat tioxanten är de farmakokinetiska parametrarna till största delen oberoende av patientens ålder.

Nedsatt leverfunktion

Inga data föreligger.

Nedsatt njurfunktion

Baserat på ovannämnda egenskaper vid eliminering är det rimligt att anta att nedsatt njurfunktion inte har något inflytande på serumnivåerna av flupentixol.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Flupentixol har låg akut toxicitet. LD₅₀ för nedbrytningsprodukten av flupentixol är något större än för flupentixol. Den kroniska toxiciteten av nedbrytningsprodukten har inte studerats separat. Kroniska

toxicitetsstudier har inte visat något oroväckande gällande den terapeutiska användningen av flupentixol. Resultaten av toxicitetsstudier om fertilitet visar att det inte finns något särskilt skäl att undvika användning av flupentixol hos fertila kvinnor.

I prekliniska fertilitetsstudier hos råttor sågs en mindre effekt på reproduktionsförmågan hos honrättor. Effekterna observerades vid betydligt högre doser än vid klinisk användning.

I studier på kanin, mus och råtta konstaterades inga teratogena effekter. Effekter som beror på fostertoxicitet, såsom förlust av befruktade äggceller /ökad absorption eller slumpmässiga missfall observerades hos råtta och kanin vid modertoxiska doser.

Flupentixol förknippas inte med en risk för karcinogenicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna: betadex, laktosmonohydrat, majsstärkelse, hydroxipropylcellulosa, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, talk, hydrogenerad vegetabilisk olja, magnesiumstearat.

Dragering och färgämnen: polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad), makrogol/PEG 3350, talk, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), titandioxid (E171), para-orange (Sunset yellow FCF, E110), makrogol/PEG 6000.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 tabletter i HDPE-burk.

HDPE burkarnas skruvkork är barnsäker.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

29115

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

4.11.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.10.2020