

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluanxol 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Fluanxol 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää flupentiksolidihydrokloridia vastaten 0,5 mg flupentiksolia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää flupentiksolidihydrokloridia vastaten 1 mg flupentiksolia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Laktoosimonohydraatti

0,5 mg tabletti: laktoosimonohydraatti vastaten 19 mg laktoosia

1 mg tabletti: laktoosimonohydraatti vastaten 18,86 mg laktoosia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

0,5 mg tabletti: pyöreä, hieman kaksoiskupera, keltainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä FD.

1 mg tabletti: soikea, hieman kaksoiskupera, keltainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä FF.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Depressiotilojen hoito, depressioniin liittyvä ahdistuneisuus, inaktiivisuus, psykosomaattiset oireet. Kroonisten neuroosien hoito.

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aikuiset*

*Ahdistuneisuus, depressiot ja muut krooniset neuroosit:* Aluksi 0,5 mg 2 kertaa päivässä tai 1 mg päivässä. Annos voidaan ottaa kerran päivässä, mieluiten aamulla. Annosta voidaan tarvittaessa nostaa tai laskea annosalueella 0,5–3 mg päivässä.

##### *lääkäät potilaat*

lääkille potilaille tulisi käyttää puolta suositellusta annoksesta eli 0,5–1,5 mg päivässä.

#### *Aikuiset*

*Skitsofrenia ja muut psykoosit:* Hoito suositellaan aloitettavaksi yleensä annoksella 1 mg 3 kertaa päivässä. 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 seerumpitoisuuden 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 epävakaas) kehittymisen mahdollisuus. Pieniannoksilla perinteisillä psykoosilääkkeillä riski saattaa olla suurempi. Potilaat, joilla on ollut elimellinen aivo-oireyhtymä, älyllistä kehitysvammaisuutta ja alkoholin tai opiaattien väärinkäyttöä ovat yllämainittuina 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 flupentiksolia saattaa muuttaa insuliinin ja glukoosin vaikutusta, mistä syystä diabeetikkojen diabeteslääkitys tulisi tarkistaa.

#### *Pitkäaikaiskäyttö*

Pitkäaikaislääkitystä saavat potilaat, erityisesti suuria annoksia käyttävät, tulisi määräjain 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).

### *Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen*

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Myös muihin psykiatrisiin käyttöaiheisiin, mihin Fluaxolia voidaan määrätä, voi liittyä lisääntynyt alttius itsemurhaan liittyviin tapahtumiin. Lisäksi nämä muut sairaudet tai oireet voivat esiintyä yhtä aikaa masennuksen kanssa. Siksi samat varoitukset kuin hoidettaessa vaikeasti masentuneita potilaita tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on näitä muita psykiatrisia oireita.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloidulla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

### *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 Fluaxol-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 seurantalutkimuksesta 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.

Fluaxolia 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.

#### **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 merkitsevästi 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 merkitsevästi (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 Fertilitetti, 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 pienissä 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.

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).

Ahdistuneisuus, depressiot ja muut krooniset neuroosit

Käytettäessä pieniä annoksia ( $< 3$  mg päivässä) haittavaikutukset ovat vähäisiä ja lieviä. Unettomuus (alle 5 %) on yleisin haittavaikutus.

Kliinisissä tutkimuksissa (N=714 potilasta) on raportoitu seuraavanlaisia haittavaikutusten esiintymistiheyksiä:

MedDRA:n elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	MedDRA:n suosittelema termi
Psykykkiset häiriöt	Yleiset	Unettomuus, hermostuneisuus.
	Melko harvinaiset	Libidon heikkeneminen.
	Tuntematon	Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen <sup>1</sup> .
Hermosto	Yleiset	Uneliaisuus, huimaus, päänsärky, vapina.
	Melko harvinaiset	Keskittymiskyvyttömyys, ekstrapyramidaaliset oireet (pääasiassa lihasjäykkyys ja hyperkinesia).
Sydän	Melko harvinaiset	Palpitaatio.
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	Suun kuivuminen, ruoansulatushäiriö (mm. ripuli, ummetus, dyspepsia, pahoinvointi).
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset	Keltatauti.
Ihon ja ihonalainen kudus	Melko harvinaiset	Kutina ja ihotulehdus.
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Virtsauampi.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Väsytys.
Tutkimukset	Melko harvinaiset	Painon nousu.

<sup>1</sup>Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu flupentiksolihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4)

Skitsofrenia ja muut psykoosit

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 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 haittavaikutusten esiintymistiheyksiä:

MedDRA:n elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	MedDRA:n suosittelema termi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinaiset	Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen.
Psykykkiset 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 kierto liikkeitä 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 kudos	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 erityis,

		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 harvinainen	Tardiivi dyskinesia.
	Hyvin harvinainen	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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 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  $D_1$ - ja  $D_2$ -reseptoreihin *in vitro* ja *in vivo*. Kun taas flufenatsiinilla on melkein selektiivinen vaikutus  $D_2$ -reseptoreihin *in vivo*. Epätyypillisellä antipsykootilla klotsapiinilla, kuten flupentiksolilla, on yhtä suuri affiniteetti  $D_1$ - ja  $D_2$ -reseptoreihin sekä *in vitro* että *in vivo*.

Flupentiksolilla on suuri affiniteetti  $\alpha_1$ -adrenergisiin reseptoreihin sekä 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreihin, tosin se on heikompi kuin klooriprotikseenilla, suuri-annosfentiatsiineilla ja klotsapiinilla. Flupentiksolilla ei ole affiniteettia kolinergisiin muskariinireseptoreihin. Sillä on vain heikot antihistaminergiset ominaisuudet eikä sillä ole  $\alpha_2$ -adrenergisten reseptorien salpausvaikutusta.

Kaikissa kokeellisissa neuroleptista aktiivisuutta (dopamiinireseptorisalpaus) tutkivissa tutkimuksissa cis-flupentiksoli on osoittautunut tehokkaaksi neuroleptiksi. Korrelaatio on löydetty *in vivo* testimallien, *in vitro* affiniteetin dopamiini  $D_2$  sitoutumiskohtiin sekä keskimääräisten peroraalisten antipsykoottisten päivittäisannosten välillä.

Rottien perioraaliset liikkeet ovat riippuvaisia  $D_1$ -reseptorien stimulaatiosta tai  $D_2$ -reseptoreiden salpauksesta. Liikkeet voidaan estää 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. Pienillä annoksilla (1-2 mg/vrk) flupentiksolilla on antidepressiivinen, anksiolyyttinen ja aktivoiva vaikutus.

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. Oraallinen 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 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 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**

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

Päällyste ja väriaineet: polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu), titaanidioksidi (E171), makrogoli/PEG 3350, talkki, keltainen rautaoksidi (E172), 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 pakkauskoost**

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 NUMEROT**

0,5 mg:	29113
1 mg:	29114

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.11.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.09.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fluanxol 0,5 mg tablett, filmdragerad

Fluanxol 1 mg tablett, filmdragerad

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller flupentixoldihydroklorid motsvarande 0,5 mg flupentixol.

En filmdragerad tablett innehåller flupentixoldihydroklorid motsvarande 1 mg flupentixol.

#### Hjälpämnen med känd effekt:

Laktosmonohydrat

0,5 mg tablett: laktosmonohydrat motsvarande 19 mg laktos

1 mg tablett: laktosmonohydrat motsvarande 18,86 mg laktos

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad

0,5 mg tablett: rund, något bikonvex, gul filmdragerad tablett märkt med FD.

1 mg tablett: oval, något bikonvex, gul filmdragerad tablett märkt med FF.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av depressionstillstånd, depressionsrelaterad ångest, inaktivitet, psykosomatiska symtom.

Behandling av kroniska neuroser.

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna*

*Ångest, depressionstillstånd och andra kroniska neuroser:* I början 0,5 mg 2 gånger per dag eller 1 mg per dag. Dosen kan tas en gång per dag, helst på morgonen. Dosen kan vid behov höjas eller sänkas inom dosområdet 0,5–3 mg per dag.

##### *Äldre patienter*

Äldre patienter ska använda hälften av den rekommenderade dosen d.v.s. 0,5–1,5 mg per dag.

### *Vuxna*

*Skitsofreni och andra psykoser:* Den vanliga rekommenderade initiala dosen är 1 mg 3 gånger per dag. 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.

### Administreringssätt

Tabletterna sväljs 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 iakttas 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).

#### *Själv mord/själv mordstankar eller förvärrad depression*

Depression förknippas med en ökad benägenhet för självmordstankar, självska debeteende och självmord (själv mordsrelaterade händelser). Denna benägenhet kvarstår tills det sker betydlig förbättring av själva sjukdomen. Eftersom förbättring kanske inte sker under de första behandlingsveckorna, ska patienten följas upp noga tills förbättring sker. Utifrån klinisk erfarenhet vet man att självmordsbenägenheten ökar i början av förbättringsfasen av sjukdomen.

Även andra psykiatriska indikationer, som Fluanxol kan ordineras för, kan förknippas med en ökad benägenhet för självmordsrelaterade händelser. Dessutom kan dessa övriga sjukdomar eller symtom förekomma samtidigt med depression. Därför ska samma varningar som gäller vid svårt deprimerade patienter även beaktas vid behandling av patienter med andra psykiatriska symtom.

Patienter som tidigare haft självmordstankar eller -beteende, eller som i betydande utsträckning haft självmordstankar före behandlingsstarten är mer benägna för självmordstankar och -försök, och dessa ska noga övervakas under behandlingen. En meta-analys av placebokontrollerade studier med antidepressiva medel på psykiatriska patienter visade att benägenheten för självmordsbeteende ökade hos patienter under 25 år som fick antidepressiva läkemedel jämfört med patienter som fick placebo. Riskpatienter ska uppföljas noga särskilt i början av behandlingen och vid dosjusteringar. Patienter (och deras vårdgivare) ska fästa särskild uppmärksamhet på eventuell förvärring av depression, ökat självmordsbeteende eller självmordstankar eller märkligt beteende. Om sådant beteende uppstår, ska man omedelbart kontakta läkare.

#### *Ventrombos*

Fall av ventrombos (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.

## **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).

Ångest, depressionstillstånd och övriga kroniska neuroser

Vid låga doser ( $< 3$  mg per dag) är biverkningarna ringa och lindriga. Insomnia (under 5 %) är den vanligaste biverkningen.

I kliniska prövningar (n=714 patienter) har följande biverkningsfrekvenser rapporterats:

Organklass enligt MedDRA	Frekvens	MedDRA:s rekommenderade term
Psykiska störningar	Vanliga	Insomnia, nervositet.
	Mindre vanliga	Minskad libido.
	Ingen känd frekvens	Själv mordstankar och självmordsbeteende <sup>1</sup> .
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Somnolens, yrsel, huvudvärk, tremor.
	Mindre vanliga	Oförmåga att koncentrera sig, extrapyramidala symtom (i huvudsak muskelrigiditet och hyperkinesi).
Hjärtat	Mindre vanliga	Palpitation.
Magtarmkanalen	Vanliga	Munntorrhet, matsmältningsstörning (t.ex. diarré, konstipation, dyspepsi, illamående).
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Gulsot.
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Klåda och dermatit.
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Urinretention.
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet.
Undersökningar	Mindre vanliga	Ökad vikt.

<sup>1</sup>Själv mordstankar och -beteende har rapporterats under behandling med flupentixol och snart efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Schizofreni och andra psykoser

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.
Ögon	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](http://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 understödande 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 insättas. 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 D<sub>1</sub> och D<sub>2</sub>-receptorer *in vitro* och *in vivo* medan flufenazin har närmast selektiv effekt på D<sub>2</sub>-receptorer *in vivo*. Klozapin, ett atypiskt anti-psykotiskt läkemedel, visar precis som flupentixol lika stor affinitet för D<sub>1</sub> och D<sub>2</sub>-receptorer både *in vitro* och *in vivo*.

Flupentixol har hög affinitet till  $\alpha_1$ -adrenerga receptorer och 5-HT<sub>2</sub> receptorer, men lägre än klorprotixen, högdos fentiaziner och klozapin. Flupentixol har ingen affinitet för kolinerga muskarinreceptorer. Det har endast svaga antihistamina egenskaper och ingen  $\alpha_2$ -adrenerg receptorblockerande effekt.

Flupentixol har demonstrerats vara ett potent neuroleptikum i alla experimentella studier för neuroleptisk effekt (dopamin receptorblockerande). Korrelation har visats mellan *in vivo* testmodeller, affinitet för dopamin D<sub>2</sub> bindning *in vitro* och de genomsnittliga perorala antipsykotiska dagliga doserna.

Råttornas periorala rörelser är beroende av stimulering av  $D_1$ -receptorer eller blockering av  $D_2$ -receptorer. Rörelserna kan hämmas med flupentixol. Dessutom visar studier på apor att oral hyperknesi är mer förknippad med stimulering av  $D_1$ -receptorer och mindre med överkänsligheten av  $D_2$ -receptorer. Utifrån detta kan man anta att aktiveringen av  $D_1$ -receptorer orsakar liknande effekter hos människan, dvs. dyskinesi, och därför skulle blockering av  $D_1$ -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.

I låg dosering (1–2 mg/dygn) har flupentixol antidepressiv, anxiolytisk och aktiverande effekt.

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

## **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 ( $V_d$ )<sub>p</sub> 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. LD<sub>50</sub> för nedbrytningsprodukten av flupentixol är något större än för flupentixol. Den kroniska toxiciteten av nedbrytningsprodukten har inte separat studerats. 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 honråttor. Effekterna observerades vid betydligt högre doser än vid klinisk användning.

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

Flupentixol förknippas inte med en risk för karcinogenicitet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

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

Dragering och färgämnen: polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad), titandioxid (E171), makrogol/PEG 3350, talk, gul järnoxid (E172), 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  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

0,5 mg: 29113  
1 mg: 29114

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

4.11.2011

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

03.09.2020