

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluanxol, 3 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 3 mg flupentyksolu (*Flupentixolum*) w postaci 3,504 mg flupentyksolu dichlorowodoru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 30,6 mg laktozy jednowodnej i barwnik FD&C yellow#6/żółcień pomarańczowa (E110) lak aluminiowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Okrągła, dwustronnie wypukła, ciemnożółta, tabletki powlekana z oznaczeniem FI.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie schizofrenii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Schizofrenia

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie w zależności od stanu pacjenta. Na ogół, zaleca się stosowanie małych dawek początkowych, następnie jak najszybciej zwiększanych do optymalnej skutecznej wielkości na podstawie odpowiedzi pacjenta na leczenie. Dawkę podtrzymującą zwykle podaje się w postaci dawki pojedynczej rano.

Początkowo 3 do 15 mg na dobę w dwóch lub trzech podzielonych dawkach. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 40 mg na dobę.

Dawka podtrzymująca zwykle wynosi 5 do 20 mg na dobę

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymywać dawki w dolnej granicy zakresu dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjentom z zaburzeniami czynności nerek można podawać flupentyksol w zwykle stosowanych dawkach.

Zaburzenia czynności wątroby

Wskazane jest zachowanie ostrożności podczas doboru dawki i jeśli to możliwe oznaczanie stężenia produktu leczniczego w surowicy.

Dzieci

Flupentyksol jest nie zalecany do stosowania u dzieci ze względu na brak danych klinicznych.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zapaść krążeniowa, zmniejszony poziom świadomości bez względu na etiologię (np. zatrucie alkoholem, barbituranami lub opiatami), śpiączka.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku stosowania każdego produktu leczniczego neuroleptycznego może wystąpić złośliwy zespół neuroleptyczny (hipertermia, wzrost napięcia mięśniowego, zaburzenia świadomości, destabilizacja autonomicznego układu nerwowego). Zagrożenie jest zapewne większe po silniej działających produktach leczniczych. Zgony obserwuje się przede wszystkim u pacjentów z istniejącym wcześniej organicznym zespołem mózgowym, upośledzeniem umysłowym oraz nadużywających opiaty i alkohol.

Leczenie: Odstawienie produktu leczniczego neuroleptycznego. Leczenie objawowe oraz podtrzymujące podstawowe czynności życiowe.

Pomocne może być podawanie dantrolenu i bromokryptyny.

Objawy mogą się utrzymywać przez ponad tydzień po odstawieniu doustnych produktów leczniczych neuroleptycznych, a nawet nieco dłużej, gdy stosowano postaci o przedłużonym uwalnianiu (depot).

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych neuroleptycznych należy zachować ostrożność podczas podawania flupentyksolu pacjentom z organicznym zespołem mózgowym, drgawkami, oraz zaawansowaną chorobą wątroby.

W dawkach do 25 mg na dobę flupentyksol nie jest wskazany u pacjentów nadpobudliwych i z podwyższeniem aktywności, ponieważ jego działanie aktywujące może nasilić te objawy. Jeśli pacjenci stosowali początkowo produkty lecznicze uspokajające lub neuroleptyki o właściwościach sedatywnych powinny one być odstawiane stopniowo.

Tak jak to opisano w przypadku innych produktów leczniczych psychotropowych flupentyksol może wpływać na stężenie insuliny i glukozy we krwi, co wymaga dostosowania leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów z cukrzycą.

Pacjenci, u których stosuje się długookresowe leczenie, zwłaszcza dużymi dawkami, powinni pozostawać pod staranną kontrolą i być poddawani okresowym badaniom w celu ustalenia, czy możliwe jest zmniejszenie dawki podtrzymującej.

Jak inne produkty lecznicze należące do grupy farmakoterapeutycznej preparatów przeciwpowrotkowych flupentyksol może powodować wydłużenie odstępu QT. Utrzymujące się wydłużenie odstępu QT może zwiększać ryzyko wystąpienia złośliwych zaburzeń rytmu serca. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania flupentyksolu u osób podatnych na takie zaburzenia (z hipokaliemią, niedoborem magnezu we krwi lub skłonnością genetyczną) oraz u pacjentów z zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, np. wydłużeniem odstępu QT, znaczną bradykardią (<50 uderzeń/minutę), świeżym ostrym zawałem mięśnia sercowego lub zaburzeniami rytmu serca. Należy unikać jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych przeciwpowrotkowych (patrz punkt 4.5).

U pacjentów, u których stosuje się produkty lecznicze przeciwpowrotkowe zgłaszano przypadki żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ). U osób przyjmujących produkty lecznicze

przeciwpyschotyczne często stwierdza się nabyte czynniki ryzyka rozwoju żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej, dlatego przed i w trakcie leczenia z zastosowaniem dichlorowodoru flupentyksolu należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka tej choroby i podjąć działania prewencyjne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane

Podczas stosowania niektórych nietypowych produktów leczniczych przeciwpyschotycznych w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych prowadzonych w populacji pacjentów z demencją zaobserwowano około trzykrotne zwiększenie ryzyka mózgowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Występowania zwiększonego ryzyka nie można wykluczyć w przypadku stosowania innych produktów leczniczych przeciwpyschotycznych lub w innych populacjach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania flupentyksolu u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru.

Zwiększone ryzyko zgonów u pacjentów w podeszłym wieku z demencją

Na podstawie dwóch dużych badań obserwacyjnych stwierdzono zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów w podeszłym wieku z demencją, stosujących produkty lecznicze przeciwpyschotyczne, w porównaniu z osobami niestosującymi powyższych produktów leczniczych. Dostępne dane są niewystarczające, by w sposób wiarygodny oszacować dokładnie ryzyko, a przyczyna zwiększonego ryzyka nie jest znana.

Dichlorowodorek flupentyksolu nie jest przeznaczony do leczenia zaburzeń zachowania związanych z demencją.

Substancje pomocnicze

Każda tabletką zawiera 30,6 mg laktozy jednowodnej. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Tabletki zawierają również barwnik FD&C yellow#6/żółcień pomarańczowa (E110) lak aluminiowy, który może powodować reakcje alergiczne.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia wymagające zachowania ostrożności

Flupentyksol może nasilać hamujące działanie alkoholu oraz barbituranów i innych produktów leczniczych o depresyjnym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy.

Produkty lecznicze neuroleptyczne mogą nasilać lub redukować działanie produktów leczniczych przeciwnadciśnieniowych; słabszy bywa efekt hipotensyjny guanetydyny i innych produktów leczniczych o podobnym działaniu.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych neuroleptycznych i związków litu zwiększa zagrożenie neurotoksycznością.

Trójpierścieniowe produkty lecznicze przeciwdepresyjne i produkty lecznicze neuroleptyczne wzajemnie hamują swoje przemiany metaboliczne.

Flupentyksol może zmniejszać efekt lewodopy oraz działanie produktów leczniczych adrenergicznych. Jednoczesne stosowanie metoklopramidu i piperazyny zwiększa zagrożenie wystąpienia zaburzeń pozapiramidowych.

Wydłużenie odstępu QT związane ze stosowaniem produktów leczniczych przeciwpyschotycznych może się zwiększyć podczas podawania w skojarzeniu innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują istotne wydłużenie odstępu QT. Należy unikać łączenia takich produktów

lecniczych. Są to następujące grupy terapeutyczne:

- produkty lecznicze przeciwartymiczne klasy Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid)
- niektóre produkty lecznicze przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna)
- niektóre antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna)
- niektóre produkty lecznicze przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol)
- niektóre antybiotyki chinolonowe (np. gatyfloksacyna, moksyflokscyna)

Powyższa lista nie jest kompletna i należy także unikać stosowania innych produktów leczniczych o znanym działaniu istotnie wydłużającym odstęp QT (np. cyzapryd, lit).

Produkty lecznicze, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe, takie jak tiazydowe produkty lecznicze moczopędne (hipokaliemia) oraz zwiększenie stężenia flupentyksolu w surowicy powinny być również stosowane z zachowaniem ostrożności, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QT i złośliwych zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Flupentyksolu nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Ekspozycja na produkty lecznicze przeciwpsychotyczne (włącznie z flupentyksolem) w trzecim trymestrze ciąży powoduje ryzyko wystąpienia u noworodków działań niepożądanych, obejmujących objawy pozapiramidowe i(lub) objawy odstawienia, które mogą się różnić ciężkością i czasem trwania po porodzie. Zgłaszano przypadki pobudzenia, hipertonii, drżenia, sennaści, zespół zaburzeń oddechowych, zaburzenia w karmieniu. W związku z tym stan noworodków powinien być dokładnie monitorowany.

Badania nad wpływem na reprodukcję, wykonane na zwierzętach, wykazały szkodliwe działanie na proces reprodukcji (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Stężenie flupentyksolu obecnego w mleku matki jest małe i jest mało prawdopodobne, by produkt leczniczy podawany w dawkach leczniczych działał też na niemowlę. Dawka spożywana przez dziecko wynosi poniżej 0,5% dawki przyjmowanej przez matkę, wyrażonej w mg/kg mc.

Podczas leczenia flupentyksolem kobieta może kontynuować karmienie piersią, o ile jest to istotne z klinicznego punktu widzenia. Zaleca się jednak obserwację niemowlęcia, zwłaszcza w pierwszych 4 tygodniach po urodzeniu.

Płodność

Informowano o występowaniu u ludzi takich działań niepożądanych jak hyperprolaktynemia, mlekotok, brak miesiączki, spadek libido, zaburzenia erekcji i ejakulacji (patrz punkt 4.8). Działania te mogą mieć niekorzystny wpływ na żeńskie i/lub męskie funkcje seksualne i płodność.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki (jeśli to możliwe) lub odstawienie produktu leczniczego w przypadku gdy wystąpią klinicznie znaczące objawy hyperprolaktynemii, mlekotoku, braku miesiączki lub zaburzeń seksualnych. Działania te są odwracalne po odstawieniu produktu leczniczego.

W przedklinicznych badaniach płodności wykonanych na szczurach, flupentyksol miał nieznaczny wpływ na ilość ciąż u szczurzych samic. Działanie to było bardziej widoczne przy przekraczaniu dawek niż podczas podawania dawek stosowanych klinicznie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Flupentyksol podawany w małych lub umiarkowanych dawkach nie powoduje uspokojenia polekowego. U pacjentów, którym przepisano produkty lecznicze psychotropowe należy jednak oczekiwać pewnego upośledzenia zdolności koncentracji uwagi. Należy ich zatem poinformować o możliwości upośledzenia zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń

mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych jest zależna od dawki.

Częstość występowania oraz nasilenie są największe we wczesnej fazie leczenia i ulegają zmniejszeniu w miarę jego kontynuacji.

Mogą wystąpić zaburzenia ruchowe, zwłaszcza we wczesnej fazie leczenia.

W większości przypadków takie działania niepożądane można opanować farmakologicznie zmniejszając dawkę i (lub) podając produkty lecznicze przeciw parkinsonizmowi. Nie zaleca się rutynowego profilaktycznego stosowania produktów leczniczych przeciw parkinsonizmowi. Produkty lecznicze przeciw parkinsonizmowi nie zmniejszają dyskinez późnych, a mogą je nawet nasilać. W takich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki lub, w razie możliwości, zaprzestanie podawania produktu leczniczego. W uporczywej akatyzi pomocne może być stosowanie pochodnej benzodiazepiny lub propranololu.

Częstości występowania działań niepożądanych wyliczono na podstawie danych z literatury oraz z raportowania spontanicznego.

Częstość występowania zdefiniowano jako:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nie znana częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia serca	Często	Tachykardia, kołatanie serca
	Rzadko	Wydłużenie odstępu QT (w EKG)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, agranulocytoza
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność, akatyziya, hiperkineza, hipokineza.
	Często	Drżenie, dystonia, zawroty głowy, ból głowy.
	Niezbyt często	Dyskinezy późne, dyskineza, parkinsonizm, zaburzenia mowy, drgawki
	Bardzo rzadko	Złośliwy zespół neuroleptyczny
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia akomodacji, nieprawidłowe widzenie
	Niezbyt często	Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Często	Ślinotok, zaparcia, wymioty, niestrawność, biegunka
	Niezbyt często	Ból brzucha, nudności, wzdęcie z oddawaniem wiatrów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia oddawania moczu, zatrzymanie moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Częstość nieznaną	Zespół odstawienia produktu leczniczego u noworodka (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nasilone pocenie się, świąd
	Niezbyt często	Wysypka, nadwrażliwość na światło, zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśniowy
	Niezbyt często	Szttywność mięśni
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Hiperprolaktynemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie łaknienia
	Rzadko	Hiperglikemia, zaburzona tolerancja glukozy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie, uderzenia gorąca
	Bardzo rzadko	Żylna choroba zatorowo-zakrzepowa (w tym przypadki zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Astenia, zmęczenie
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby
	Bardzo rzadko	Żółtaczka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zaburzenia wytrysku, zaburzenia wzrodu
	Rzadko	Ginekomastia, mlekotok, brak miesiączki
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenna, depresja, nerwowość, pobudzenie, zmniejszenie popędu płciowego
	Niezbyt często	Stany splątania

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych przeciwpsychotycznych, również w przypadku flupentyksolu informowano o rzadkich przypadkach wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeń rytmu – migotania komór, częstoskurczu komorowego, *torsade de pointes* oraz nagłych niewyjaśnionych zgonach (patrz punkt 4.4).

Nagłemu zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego zawierającego flupentyksol mogą towarzyszyć objawy odstawienia. Najczęstszymi objawami są nudności, wymioty, brak łaknienia, biegunka, wyciek wodnisty z nosa, pocenie się, bóle mięśniowe, parestezje, bezsenność, niepokój, lęk i pobudzenie. Pacjenci mogą także odczuwać zawroty głowy, nasilone odczucia ciepła lub chłodu oraz drżenie. Objawy zazwyczaj rozpoczynają się 1 do 4 dni od momentu odstawienia produktu leczniczego i słabną w ciągu 7-14 dni.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181 C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Senność, śpiączka, zaburzenia ruchowe, drgawki, wstrząs, hipertermia lub hipotermia.

Największą, jednorazowo przyjętą doustnie dawką, podczas badań klinicznych było 80 mg. Ponadto stosowano dawki do 320 mg/ dobę.

Informowano o zmianach w EKG, wydłużeniu odstępu QT, *torsade de pointes*, zatrzymaniu akcji serca i komorowych zaburzeniach rytmu, gdy produkt leczniczy podano w nadmiernej dawce w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu na serce.

Leczenie

Stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące podstawowe czynności życiowe. Po doustnym przyjęciu produktu leczniczego należy wykonać najszybciej jak to możliwe płukanie żołądka i można podać węgiel aktywowany. Należy zastosować leczenie podtrzymujące czynności układu oddechowego i sercowo- naczyniowego. Nie należy podawać adrenaliny, ponieważ może to spowodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego. Jeśli wystąpią drgawki można stosować diazepam, a w razie zaburzeń ruchowych – biperyden.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna

Neuroleptyki (produkty lecznicze przeciwpsychotyczne)
Kod ATC: N 05 AF 01

Mechanizm działania

Flupentyksol jest produktem leczniczym neuroleptycznym należącym do grupy pochodnych tioksantenu. Flupentyksol jest mieszkanką dwóch geometrycznych izomerów, czynnej formy *cis*(Z)-flupentyksolu i formy *trans*(E)-flupentyksolu, w przybliżeniu w stosunku 1:1.

Działanie przeciwpsychotyczne produktów leczniczych neuroleptycznych związane jest z blokowaniem receptorów dopaminergicznych, choć rolę może też odgrywać blokowanie receptorów 5-HT (5-hydroksytryptaminy). *In vitro* i *in vivo* *cis*(Z)-flupentyksol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminergicznych D₁ i D₂, podczas gdy *in vivo* flufenazyna wykazuje właściwie selektywne powinowactwo do receptorów D₂. Atypowy produkt leczniczy przeciwpsychotyczny, kłozapina, wykazuje podobnie jak *cis*(Z)-flupentyksol jednakowe powinowactwo do receptorów D₁ i D₂, zarówno *in vitro* jak i *in vivo*.

Cis(Z)-flupentyksol wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów α_1 -adrenergicznych oraz do receptorów 5-HT₂, choć jest ono mniejsze niż chloroprotiksenu, dużych dawek pochodnych fenotiazyny i kłozapiny. Nie wykazuje powinowactwa do cholinergicznych receptorów muskarynowych. Wykazuje jedynie niewielkie właściwości antyhistaminergiczne i nie blokuje receptorów α_2 -adrenergicznych.

We wszystkich badaniach behawioralnych działania neuroleptycznego (hamowania receptorów dopaminergicznych) udowodniono, że *cis*(Z)-flupentyksol jest silnie działającym produktem leczniczym neuroleptycznym. W modelach badań *in vivo* stwierdzono korelację między powinowactwem do miejsc wiązania receptorów dopaminergicznych D₂ *in vitro* a średnimi dobowymi dawkami środków przeciwpsychotycznych.

Ruchy okołoustne u szczurów zależą od pobudzenia receptorów D₁ lub blokady receptorów D₂. *Cis*(Z)-flupentyksol zapobiega tym ruchom. Podobnie, wyniki badań, przeprowadzonych u małp wskazują, że hiperkinezja wargowa jest związana w większym stopniu ze stymulacją receptorów D₁, a w mniejszym stopniu z nadwrażliwością receptorów D₂. Można przypuszczać, że pobudzenie receptorów D₁ jest odpowiedzialne za podobne działanie u człowieka, tzn. dyskinezę. Zatem blokowanie receptorów D₁ powinno wywierać korzystne działanie.

U myszy flupentyksol wydłuża czas snu wywołanego przez alkohol i barbiturany jedynie wtedy, gdy jest podawany w bardzo dużych dawkach, co wskazuje na występowanie bardzo słabego uspokojenia polekowego podczas zastosowania klinicznego.

Jak większość innych neuroleptyków flupentyksol w stopniu zależnym od wielkości dawki zwiększa stężenie prolaktyny w surowicy.

Skuteczność kliniczna

W zastosowaniu klinicznym flupentyksol wykazuje szeroki zakres działań, które różnią się w zależności od dawkowania.

Flupentyksol w małych dawkach (1-2 mg na dobę) posiada właściwości antydepresyjne, przeciwlękowe i aktywizujące.

W dawkach o umiarkowanej wielkości (3-25 mg na dobę) flupentyksol przeznaczony jest do leczenia ostrych i przewlekłych psychoz. W tym zakresie dawkowania flupentyksol praktycznie nie powoduje nieswoistego uspokojenia polekowego i nie jest nieodpowiedni dla pacjentów z nasilonym pobudzeniem psychomotorycznym. Poza działaniem powodującym znaczne zmniejszenie nasilenia lub całkowite wyeliminowanie osiowych objawów schizofrenii takich, jak omamy, urojenia i zaburzenia myślenia, flupentyksol wykazuje również właściwości odhamowujące (przeciwaautystyczne i pobudzające aktywizujące) oraz podwyższające nastrój, co powoduje, że ten produkt leczniczy jest szczególnie użyteczny w leczeniu pacjentów, których cechuje apatia, wycofanie, depresja i brak motywacji.

Efekt przeciwpsychotyczny nasila się wraz ze zwiększeniem dawki. Należy też oczekiwać pewnego stopnia uspokojenia polekowego. W całym zakresie dawkowania flupentyksol wywiera silne działanie przeciwlękowe i nawet w leczeniu dużymi dawkami flupentyksol zachowuje właściwości podwyższające nastrój i odhamowujące. Leczenie dużymi dawkami nie zwiększa częstotliwości występowania objawów pozapiramidowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Poniższe dane dotyczą czynnego izomeru *cis*(Z).

Wchłanianie

Po podaniu doustnym produkt leczniczy osiąga maksymalne stężenie w surowicy po około 4-5 godzinach.

Po podaniu doustnym dostępność biologiczna wynosi około 40%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji (V_d)_β wynosi około 14,1 l/kg. Produkt leczniczy wiąże się z białkami osocza w około 99%.

Metabolizm

Metabolizm flupentyksolu przebiega trzema głównymi drogami - sulfoksydacji, N-dealkilacji w łańcuchu bocznym i sprzęgania z kwasem glukuronowym. Metabolity pozbawione są działania psychofarmakologicznego. Flupentyksol przeważa ilościowo nad metabolitami w mózgu i innych tkankach.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) wynosi około 35 godzin, a średnia wartość klirensu układowego (Cl_s) – około 0,29 l/min.

Flupentyksol jest wydalany głównie z kałem, ale w pewnym stopniu również z moczem. Po podaniu znakowanego trytem flupentyksolu u człowieka, wykazano, że ilość wydalana z kałem jest około czterokrotnie większa od ilości wydalanej z moczem.

U karmiących piersią kobiet flupentyksol wydziela się w niewielkiej ilości do mleka. Stosunek stężenia w mleku do stężenia w surowicy u kobiet wynosi średnio 1,3.

Liniowość

Kinetyka ma charakter liniowy. Stężenie produktu leczniczego w osoczu osiąga stan stacjonarny po około 7 dobach. Średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym podczas podawania dawki 5 mg flupentyksolu raz na dobę wynosiło około 1,7 ng/ml (3,9 nmol/l).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie wykonano badań farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku. Jednakże w przypadku innej pochodnej tioksantenu – zuklopentyksolu parametry farmakokinetyczne są niezależne od wieku pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie przedstawionej powyżej charakterystyki eliminacji można uznać, że zaburzenia czynności nerek nie powinny wywierać większego wpływu na stężenie produktu leczniczego macierzystego w surowicy.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma dostępnych danych.

Zależności farmakokinetyczno - farmakodynamiczne

Minimalne (tzn. mierzone bezpośrednio przed podaniem dawki) stężenie w surowicy (osoczu) wynoszące 1-3 ng/ml (2-8 nmol/l) powinno być traktowane jako wytyczna w leczeniu podtrzymującym pacjentów ze schizofrenią o nasileniu od niewielkiego do umiarkowanego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Flupentyksol wykazuje niską toksyczność ostrą.

Toksyczność przewlekła

Badania toksyczności przewlekłej nie wykazały wyników mających znaczenie w praktyce klinicznej.

Toksyczność dotycząca rozrodu

W przedklinicznych badaniach płodności wykonanych na szczurach, flupentyksol miał nieznaczny

wpływ na ilość ciąży u szczyrzych samic. Działanie to było bardziej widoczne przy przekraczaniu dawek niż podczas podawania dawek stosowanych klinicznie.

Badania dotyczące rozrodu przeprowadzone na myszach, szczurach i królikach nie ujawniły działań teratogennych. Działanie toksyczne na płód przedstawione jako liczba utraconych zarodków po implantacji/wzrost ilości zarodków zabsorbowanych lub poronień spontanicznych była obserwowana u szczurów i królików przy dawkach związanych z toksycznością u samic.

Potencjalne działanie rakotwórcze

Flupentyksol nie ma potencjalnego działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki powlekanej:

Betadeks

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Hydroksypropyloceluloza

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Talk

Uwodorniony olej roślinny

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki powlekanej:

Warstwa powlekająca otoczki

Opadry II 85F32719 Yellow:

Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany

Makrogol/PEG 3350

Żelaza tlenek żółty (E172)

Talk

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

FD&C yellow#6/żółcień pomarańczowa (E110) lak aluminiowy

Warstwa osłaniająca otoczki

Makrogol/PEG6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Bez specjalnych zaleceń.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

50 lub 100 sztuk tabletek powlekanych w blistrach po 10 tabletek lub w pojemniku z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), w tekturowym pudełku.

Nakrętka HDPE zabezpiecza opakowanie przed dostępem dzieci.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21553

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 listopada 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 stycznia 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.12.2020