

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluanxol, 0,5 mg, tabletki drażowane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fluanxol 0,5 mg: każda tabletkę zawiera 0,5 mg flupentyksolu (w postaci 0,584 mg dichlorowodoru flupentyksolu).

Substancje pomocnicze: laktoza i sacharoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę drażowana (tabletkę).

0,5 mg: okrągła, dwustronnie wypukła, ciemnożółta, tabletkę drażowana

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zaburzenia psychiatryczne bez zaburzeń depresyjnych.

Doraźnie w zaburzeniach depresyjnych innych, niż w przebiegu psychozy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Depresja. Nerwice depresyjne. Zaburzenia psychosomatyczne

Początkowo 1 mg na dobę w pojedynczej dawce rano lub 0,5 mg dwa razy na dobę.

Po tygodniu dawkę można zwiększyć do 2 mg na dobę, jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca. Dawkę dobową powyżej 2 mg należy podawać w dwóch dawkach podzielonych i nie może ona przekraczać 3 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymywać połowę zalecanej dawki, tzn. 0,5–1,5 mg na dobę.

Pacjenci często odpowiadają na leczenie flupentyksolem w ciągu dwóch lub trzech dni. Jeśli po tygodniu podawania maksymalnej dawki nie będzie widocznego efektu terapeutycznego, produkt należy odstawić.

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

Wskazane jest zachowanie ostrożności podczas doboru dawki i jeśli to możliwe oznaczanie stężenia leku 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 flupentyksol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).
Zmniejszony poziom świadomości bez względu na etiologię (np. zatrucie alkoholem, barbituranami lub opiatami), zapaść krążeniowa, śpiączka.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Leczenie: Odstawienie leku 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 leków neuroleptycznych, a nawet nieco dłużej, gdy stosowano postaci o przedłużonym uwalnianiu (depot).

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

Flupentyksol nie jest wskazany u pacjentów nadpobudliwych i z podwyższeniem aktywności, ponieważ jego działanie aktywujące może nasilić te objawy. Jeśli pacjenci stosowali początkowo leki uspokajające lub neuroleptyki o właściwościach sedatywnych powinny one być odstawiane stopniowo.

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

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększeniem zagrożenia występowania myśli samobójczych, samouszkodzenia się i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Zagrożenie to utrzymuje się aż do istotnej remisji. Poprawa może nie nastąpić w pierwszych paru tygodniach leczenia lub przez dłuższy okres terapii i pacjentów należy dokładnie monitorować aż do jej wystąpienia. Ogólne doświadczenia kliniczne wskazują, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie ustępowania objawów choroby.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się Fluanxol, również mogą się wiązać ze zwiększeniem ryzyka zdarzeń związanych z samobójstwem. Ponadto zaburzenia te mogą przebiegać z dużym zaburzeniem depresyjnym. Podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zatem zachować te same środki ostrożności, jak podczas leczenia pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym.

Wiadomo, że pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub ze znacznie nasilonymi myślami o samobójstwie przed rozpoczęciem leczenia są bardziej zagrożeni myślami lub próbami samobójczymi i dlatego powinni być dokładnie monitorowani podczas leczenia.

Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych, prowadzonych

wśród dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi, wykazała większe ryzyko tendencji samobójczych u pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, u pacjentów w wieku poniżej 25 lat. Terapii powinno towarzyszyć dokładne monitorowanie pacjentów, zwłaszcza tych z grupy wysokiego ryzyka, szczególnie we wczesnym okresie leczenia i po zmianie dawki leku.

Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o potrzebie monitorowania każdego pogorszenia stanu klinicznego, czy pojawienia się zachowań lub myśli samobójczych oraz dziwnych zmian w zachowaniu i natychmiastowego zwrócenia się o poradę do lekarza, gdy tylko wystąpią takie objawy.

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 leki należące do grupy farmakoterapeutycznej produktów przeciwpsychotycznych 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 leków przeciwpsychotycznych (patrz punkt 4.5).

U pacjentów, u których stosuje się leki przeciwpsychotyczne zgłaszano przypadki żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ). U osób przyjmujących leki przeciwpsychotyczne często stwierdza się nabyte czynniki ryzyka rozwoju żyłnej 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 leków przeciwpsychotycznych 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 leków przeciwpsychotycznych lub w innych populacjach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dichlorowodoru 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 leki przeciwpsychotyczne, w porównaniu z osobami niestosującymi powyższych leków. 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

Tabletki zawierają laktozę jednowodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Tabletki zawierają również sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznym zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoboru sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Połączenia wymagające zachowania ostrożności

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

Leki neuroleptyczne mogą nasilać lub redukować działanie leków przeciwnadciśnieniowych; słabszy bywa efekt hipotensyjny guanetydyny i innych leków o podobnym działaniu. Jednoczesne stosowanie leków neuroleptycznych i związków litu zwiększa zagrożenie neurotoksycznością.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i leki neuroleptyczne wzajemnie hamują swoje przemiany metaboliczne.

Flupentyksol może zmniejszać efekt lewodopy oraz działanie leków adrenergicznych.

Jednoczesne stosowanie metoklopramidu i piperazyny zwiększa zagrożenie wystąpienia zaburzeń pozapiramidowych.

Wydłużenie odstępu QT związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych może się zwiększyć podczas podawania w skojarzeniu innych leków, o których wiadomo, że powodują istotne wydłużenie odstępu QT. Należy unikać łączenia takich leków. Są to następujące grupy terapeutyczne:

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna)
- niektóre antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna)
- niektóre leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol)
- niektóre antybiotyki chinolonowe (np. gatyfloksacyna, moksyflokscacyna)

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

Leki, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe, takie jak tiazydowe leki 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.

Noworodki, których matki otrzymywały leki neuroleptyczne w późnym okresie ciąży lub podczas porodu mogą wykazywać objawy przedmiotowe zatrucia, takie jak ospałość, drżenia mięśniowe i nadpobudliwość oraz niską punktację w skali Apgar.

Ekspozycja na leki 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, senności, zespół zaburzeń oddechowych, zaburzenia w karmieniu. W związku z tym stan noworodków powinien być dokładnie monitorowany.

Badania nad wpływem na rozród wykonane u zwierząt nie wykazały zwiększonej częstości występowania uszkodzeń płodu lub innego szkodliwego działania na proces rozrodu.

Laktacja

Stężenie flupentyksolu obecnego w mleku matki jest małe i jest mało prawdopodobne, by lek 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.

Fluanxol nie powinien być przyjmowany przez kobiety karmiące piersią, chyba że, jego stosowanie jest istotne z klinicznego punktu widzenia. Zaleca się jednak obserwację niemowlęcia, zwłaszcza w pierwszych 4 tygodniach po urodzeniu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Fluanxol może zaburzać, do pewnego stopnia, zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia, kiedy dawka jest zwiększana.

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 leki przeciw parkinsonizmowi. Nie zaleca się rutynowego profilaktycznego stosowania leków przeciw parkinsonizmowi.

Leki przeciw parkinsonizmowi nie zmniejszają dyskinez późnych, a mogą je nawet nasilać. W takich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki lub, w razie możliwości, zaprzestanie podawania leku. W uporczywej akatyzzji 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 ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana 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, akatyzzja, hiperkinezja, hypokinezja.
	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
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	Żyłna 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
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Częstość nieznana	Zespół odstawienia leku u noworodka (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zaburzenia wytrysku, zaburzenia wzwodu
	Rzadko	Ginekomastia, mlekotok, brak miesiączki
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenna, depresja, nerwowość, pobudzenie, zmniejszenie popędu płciowego
	Niezbyt często	Stany splątania

	Nieznana	Myśli samobójcze, zachowania samobójcze ¹
--	----------	--

¹Raportowano występowanie przypadków myśli oraz zachowań samobójczych podczas terapii flupentyksolem lub krótko po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).

Tak jak po innych lekach należących do grupy środków przeciwpsychotycznych, również w przypadku flupentyksolu informowano o rzadkich przypadkach wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeniach rytmu – migotaniu komór, częstoskurczu komorowym, *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 leku i słabną w ciągu 7-14 dni.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Senność, śpiączka, zaburzenia ruchowe, drgawki, wstrząs, hipertermia lub hipotermia. Najwyższą, 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 lek podano w nadmiernej dawce w skojarzeniu z innymi lekami o znanym działaniu na serce.

Leczenie

Stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące podstawowe czynności życiowe. Po doustnym przyjęciu leku 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 – biperiden.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna

Neuroleptyki (leki przeciwpsychotyczne)
Kod ATC: N 05 AF 01

Mechanizm działania

Flupentyksol jest lekiem 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 leków 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 lek przeciwpsychotyczny, klozapina, 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 klozapiny. 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 lekiem 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, przeciwłękowe 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 (przeciwautystyczne i pobudzające aktywizujące) oraz podwyższające nastrój, co powoduje, że lek ten 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 przeciwłękowe i nawet w leczeniu dużymi dawkami flupentyksol zachowuje właściwości podwyższające nastrój i odhamowujące. Leczenie dużymi dawkami nie zwiększa częstości występowania objawów pozapiramidowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lek 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.

Lek wiąże się z białkami osocza w około 99%.

Metabolizm

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

Eliminacja

Półokres 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 leku w osoczu osiąga stan stacjonarny po około 7 dniach.

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 – zykloflupentyksolu parametry farmakokinetyczne są niezależne od wieku pacjentów.

Zaburzenie czynności nerek

Na podstawie przedstawionej powyżej charakterystyki eliminacji można uznać, że upośledzenie czynności nerek nie powinno wywierać większego wpływu na stężenie leku macierzystego w surowicy.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie ma dostępnych danych.

Zależność farmakokinetyczno - farmakodynamiczna

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

Dane uzyskane w badaniach nad toksycznym wpływem na rozród nie wskazują by konieczna była szczególna ostrożność podczas stosowania flupentyksolu u kobiet w okresie rozrodczym.

Potencjalne działanie rakotwórcze

Flupentyksol nie ma potencjalnego działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki drażowanej:

laktoza jednowodna,
skrobia ziemniaczana,
talk,
żelatyna,
magnezu stearynian.

Otoczka tabletki drażowanej:

żelatyna,
sacharoza,
sacharoza proszek RM 1050.

Barwnik:

żelaza tlenek żółty (E 172).
wosk do nadawania połysku: Capol 1295 (mieszanka wosku białego i wosku Carnauba).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

50 sztuk tabletek w szarym polipropylenowym pojemniku;
50 sztuk tabletek w pojemniku z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) w tekturowym pudełku;
50 sztuk tabletek w 5 blistrach po 10 sztuk; blistry pakowane są tekturowe pudełko.

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(-Y) POZWOLEN NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1270

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

24.11.1987.
10.05.1999.
08.07.2004.
06.06.2005.
02.12.2008.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2012-12-11