

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Fluanxol**, 0,5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 0,5 mg flupentyksolu (*Flupentixolum*) w postaci 0,584 mg flupentyksolu dichlorowodoru.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Okrągła, dwustronnie wypukła, żółta, tabletki powlekana z oznaczeniem FD.

### 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

Dawkowanie

##### 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 do 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.

##### 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, zwiększenie 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.

### 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 produktów leczniczych przeciwdepresyjnych, prowadzonych wśród dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi, wykazała większe ryzyko tendencji samobójczych u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze 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 produktu leczniczego.

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.

Jak inne produkty lecznicze 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 produktów leczniczych przeciwpsychotycznych (patrz punkt 4.5).

U pacjentów, u których stosuje się produkty lecznicze przeciwpsychotyczne zgłaszano przypadki żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ). U osób przyjmujących produkty lecznicze 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 produktów leczniczych 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 produktów leczniczych 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 produkty lecznicze przeciwpsychotyczne, 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 tabletkę zawiera 20 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.

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

- produkty lecznicze przeciwarytmiczne 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, senności, 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 ciąży 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 ( $\geq 1/10\ 000$  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, akatyzyja, 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 nieznana	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	Sztywność 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, udarzenia 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	Żółtaczką
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
	Nieznana	Myśli samobójcze, zachowania samobójcze <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Raportowano występowanie przypadków myśli oraz zachowań samobójczych podczas terapii flupentyksolem lub krótko po odstawieniu produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych 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 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 – biperiden.

## 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 D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>, podczas gdy *in vivo* flufenazyna wykazuje właściwie selektywne powinowactwo do receptorów D<sub>2</sub>. Atypowy produkt leczniczy przeciwpsychotyczny, klozapina, wykazuje podobnie jak *cis*(Z)-flupentyksol jednakowe powinowactwo do receptorów D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>, zarówno *in vitro* jak i *in vivo*.

*Cis*(Z)-flupentyksol wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów α<sub>1</sub>-adrenergicznych oraz do receptorów 5-HT<sub>2</sub>, 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<sub>2</sub>-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 D<sub>2</sub> *in vitro* a średnimi dobowymi dawkami środków przeciwpsychotycznych.

Ruchy okołoustne u szczurów zależą od pobudzenia receptorów D<sub>1</sub> lub blokady receptorów D<sub>2</sub>. *Cis*(Z)-flupentyksol zapobiega tym ruchom. Podobnie, wyniki badań przeprowadzonych u małp wskazują, że hiperkinezja wargowa jest związana w większym stopniu ze stymulacją receptorów D<sub>1</sub>, a w mniejszym stopniu z nadwrażliwością receptorów D<sub>2</sub>. Można przypuszczać, że pobudzenie receptorów D<sub>1</sub> jest odpowiedzialne za podobne działanie u człowieka, tzn. dyskinezę. Zatem blokowanie receptorów D<sub>1</sub> 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 przeciwpyschotyczny 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 częstości 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 ( $V_d$ )<sub>β</sub> 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 wydzielą 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 – zulklopanyksolu 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 szczurzych 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 85F38027 Yellow:

Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany,

Makrogol/PEG 3350,

Żelaza tlenek żółty (E172),

Talk,

Tytanu dwutlenek (E171),

*Warstwa osłaniająca otoczki*

Makrogol/PEG6000

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Bez specjalnych zaleceń.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

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**

21552

**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**