

Portrait SmPC Fluanxol 0,5 mg un 1 mg apvalkotās tabletes

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fluanxol 0,5 mg apvalkotās tabletes

Fluanxol 1 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur attiecīgi 0,5 mg vai 1 mg flupentiksola (*Flupentixolum*), kas atbilst attiecīgi 0,5840 mg vai 1,168 mg flupentiksola dihidrohlorīda.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur attiecīgi 20.0 mg vai 19.85 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

0,5 mg: apaļas, abpusēji viegli izliektas, dzeltenas apvalkotās tabletes, ar marķējumu FD, 6,5 mm diametrā.

1mg: 8x5,5 mm ovālas, abpusēji viegli izliektas, dzeltenas apvalkotās tabletes, ar marķējumu FF.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Depresija ar nemieru, astēniju un aktivitātes trūkumu.

Hroniskas neirozes ar nemieru, depresiju un apātiju.

Psihosomatiski traucējumi ar astēniju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušajiem

Depresija. Hroniskas neirozes. Psihosomatiski traucējumi.

Ārstēšanās sākumā nozīmē 1 mg vienu reizi dienā no rītiem vai divas reizes dienā pa 0,5 mg.

Ja ir nepieciešams, pēc nedēļas devu var palielināt līdz 2 mg dienā. Lielāku devu par 2 mg jāsadala vairākās reizēs devās, maksimālā dienas deva ir 3 mg.

Gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem nozīmē pusi no parastās devas, t.i. 0,5-1,5 mg dienā (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pacienta reakcija uz flupentiksolu attīstās divu līdz trīs dienu laikā. Ja iedarbība nav novērota nedēļu pēc maksimālās devas lietošanas, zāļu lietošana jāpārtrauc.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar traucētu nieru darbību var nozīmēt parasto flupentiksola devu lietošanu.

Aknu darbības traucējumi

Nepieciešams veikt rūpīgu devas pielāgošanu un, ja iespējams, ieteicams veikt seruma līmeņa noteikšanu.

Pediatriskā populācija

Nepietiekamas klīniskās pieredzes dēļ, flupentiksola lietošana nav ieteicama bērniem.

Lietošanas veids

Tabletes norijamas veselas, uzdzerot ūdeni

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Cirkulators kolapss, jebkāda iemesla dēļ radies apziņas nomākums (piem., saindēšanās ar alkoholu, barbiturātiem vai opiātiem), koma.

Stipri izteikta depresija, kad nepieciešama elektrošoka terapija vai hospitalizācija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Iespējama ļaundabīga neiroleptiska sindroma attīstīšanās (hipertermija, muskuļu stīvums, apziņas aptumšošanās, autonomās nervu sistēmas nestabilitāte), ko izraisa daži neiroleptiskie līdzekļi. Iespējamo risku palielina daudzi spēcīgi aģenti. Pacienti, kuriem anamnēzē ir organiski smadzeņu bojājumi vai garīga atpalcība, ļaunprātīga opiātu un alkohola lietošana var beigties fatāli.

Ārstēšana: Jāpārtrauc neiroleptisko līdzekļu lietošana. Jāordinē simptomātiska un atbalstoša terapija. Var izmantot dentrolēnu un bromkriptīnu.

Simptomi var pastāvēt vēl nedēļu pēc iekšķīgi lietojamo neiroleptisko līdzekļu lietošanas pārtraukšanas un nedaudz ilgāk, ja tiek lietotas ilgstošās darbības zāļu formas.

Līdzīgi kā citi neiroleptiskie līdzekļi, flupentiksola lietošana piesardzīgi nozīmējama pacientiem ar organisku smadzeņu sindromu, smagiem elpošanas traucējumiem, nieru mazspēju, Parkinsona slimību, slēgta kakta glaukomu, prostatas hipertrofiju, vairogdziedzera hiper- vai hipofunkciju, *myasthenia gravis*, krampjiem un progresējošu aknu slimību.

Devas, lielākas par 25 mg/dienā, nerekomendē uzbudinātiem vai hiperaktīviem pacientiem šo uzbudinošo efektu pastiprinošās darbības dēļ. Ja agrāk pacienti lietojuši trankvilizatorus vai neroleptiskos līdzekļus ar sedatīvu iedarbību, to lietošana pārtraucama pakāpeniski.

Līdzīgi citiem psihotropiem līdzekļiem, flupentiksols var izmainīt insulīna un glikozes reakcijas, tādēļ pret diabēta līdzekļu devas atbilstoši jāpielāgo.

Ārstējot gados vecākus pacientus, ir jāievēro īpaša piesardzība, jo viņiem biežāk var novērot sedāciju, hipotensiju, apjukumu, ķermeņa temperatūras izmaiņas.

Pacienti, kam nozīmēta ilgstoša ārstēšana, īpaši, ja tiek lietotas augstas zāļu devas, rūpīgi jānovēro, un ik pa laikam jāizvērtē, vai nav iespējams samazināt zāļu uzturošo devu.

Līdzīgi kā ar citām zālēm, kas pieder pie antipsihotisko līdzekļu grupai, flupentiksols var izraisīt QT intervāla pagarināšanos. Pastāvīgi pagarināts QT intervāls var palielināt ļaundabīgas aritmijas rašanās risku. Tādēļ flupentiksols lietojams piesardzīgi riska grupu pacientiem (hipokaliēmijas, hipomagnēzijas vai ģenētiski predisponētiem pacientiem) un pacientiem ar kardiovaskulāriem traucējumiem slimības vēsturē, piemēram, QT intervāla pagarināšanās, ievērojama bradikardija, (< 50 sitieni minūtē), nesen bijis akūts miokarda infarkts, nekompensēti sirdsdarbības traucējumi vai sirds aritmija. Jāizvairās no vienlaicīgas citu antipsihotisko līdzekļu lietošanas (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Saistībā ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu saņemti ziņojumi par venozas trombembolijas (VTE) gadījumiem. Pacientiem, kurus ārstē ar antipsihotiskiem līdzekļiem, bieži mēdz būt iegūtie VTE riska faktori. Tāpēc pirms ārstēšanas sākšanas ar flupentiksolu un tās laikā jānosaka visi iespējamie VTE riska faktori un jāveic profilaktiski pasākumi.

Gados vecāki pacienti

Cerebrovaskulāri gadījumi

Randomizētā placebo kontrolētā klīniskā pētījumā ar demences pacientiem, lietojot dažus netipiskus antipsihotiskos līdzekļus, apmēram 3 reizes lielāks bija cerebrovaskulāro blakusparādību risks. Šī paaugstinātā riska mehānisms nav zināms. Paaugstinātā riska iespēja nav izslēgta, lietojot citus antipsihotiskos līdzekļus, vai tos lietojot citās pacientu grupās. Flupentiksols lietojams piesardzīgi pacientiem ar palielinātu triekas rašanās risku.

Palielināta mirstība gados vecākiem cilvēkiem ar demenci

Divu lielu novērojumu pētījumu dati liecināja par nelielu palielinātu mirstības risku gados vecākiem cilvēkiem ar demenci, kas tika ārstēti ar antipsihotiskiem līdzekļiem, salīdzinot ar tiem, kas antipsihotiskos līdzekļus nesaņēma. Nav pietiekamu datu, lai precīzi aprēķinātu riska lielumu. Palielinātā riska iemesls nav zināms.

Flupentiksols nav reģistrēts ar demenci saistītu uzvedības traucējumu ārstēšanai.

Pašnāvība/pašnāvības domas vai slimības gaitas klīniska pasliktināšanās

Depresija ir saistīta ar paaugstinātu pašnāvības domu, paškaitējuma un pašnāvības (pašnāvniecisku notikumu) risku. Šis risks pastāv, iekams nav sasniegta nozīmīga remisija. Uzlabošanās var neiestāties dažu pirmo nedēļu vai pat ilgākā laikā pēc ārstēšanas sākšanas, tāpēc pacienti līdz nozīmīgas remisijas sasniegšanai rūpīgi jāuzrauga. Vispārējā klīniskā pieredze liecina, ka agrīnā atveseļošanās posmā pašnāvības risks var palielināties.

Arī citi psihiski traucējumi, kuru ārstēšanai ordinē flupentiksolu, var būt saistīti ar paaugstinātu pašnāvniecisku notikumu risku. Turklāt šie traucējumi var kombinēties ar depresiju, noritot vienlaicīgi ar depresiju kā blakusslimību. Tāpēc, ārstējot pacientiem citus psihiskus traucējumus, jāievēro tāda pati piesardzība, kā ārstējot depresiju.

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir pašnāvnieciski notikumi vai pirms terapijas sākšanas bijušas izteiktas pašnāvības domas, ir lielāks pašnāvības domu vai pašnāvības mēģinājuma risks, un tāpēc ārstēšanas laikā viņi rūpīgi jāuzrauga. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos tika pētīta antidepressantu lietošana psihisku traucējumu ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Šo pētījumu metaanalīze uzrādīja paaugstinātu pašnāvnieciskas uzvedības risku pacientiem, kas bija jaunāki par 25 gadiem un lietoja antidepressantus, salīdzinot ar placebo lietotājiem.

Zāļu lietošanas laikā, īpaši terapijas sākumā un pēc devas maiņas, pacienti (īpaši augstas riska grupas pacienti) rūpīgi jāuzrauga. Pacienti un viņu aprūpētāji jābrīdina par nepieciešamību uzraudzīt, vai nenotiek klīniska pasliktināšanās, nerodas pašnāvnieciska uzvedība vai pašnāvības domas un neparastas uzvedības pārmaiņas. Viņi arī jābrīdina, ka minēto simptomu rašanās gadījumā nekavējoties jāvērsas pie ārsta.

Piesardzība jāievēro, ārstējot porfīrijas pacientus.

Palīgvielas

Tabletes satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar Lapp laktāzes deficītu vai glikozes – galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīgi lietojams piesardzīgi

Flupentiksols pastiprina alkohola sedatīvo iedarbību, barbiturātu un citu CNS nomierinošo līdzekļu efektus.

Neiroleptiskie līdzekļi var palielināt vai pazemināt antihipertensīvo zāļu iedarbību; guanetidīna un tam līdzīgas darbības savienojumi samazina antihipertensīvo zāļu efektus.

Vienlaicīga neiroleptisko līdzekļu un litija lietošana palielina neirotoksicitātes rašanās risku.

Tricikliskie antidepresanti un neiroleptiskie līdzekļi savstarpēji kavē viens otra metabolismu.

Flupentiksols var pazemināt levodopas efektus un adrenerģisko līdzekļu iedarbību.

Vienlaicīga metoklopramīda un piperazīna lietošana palielina ekstrapiramidālo traucējumu rašanās risku.

Ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu saistīto QT intervāla pagarināšanos var saasināt vienlaicīga citu zāļu, kas ievērojami pagarina QT intervālu, lietošana. Jāizvairās no šādu līdzekļu vienlaicīgas lietošanas. Pie šādām zālēm pieder:

- IA un III klases pretaritmijas līdzekļi (piem., hinidīni, amiodarons, sotalols, dofetilīds);
- daži antipsihotiskie līdzekļi (piem., tioridazīns, sertindols);
- daži makrolīdi (piem., eritromicīns);
- daži antihistamīni (piem., terfenadīns, astemizols);
- daži hinolonu grupas antibiotiskie līdzekļi (piem., gatifloksacīns, moksifloksacīns);
- pimozīds;
- meflokvīns.

Augstāk minētais saraksts nav pilnīgs un jāizvairās arī no citu zāļu, kas ievērojami pagarina QT intervālu, vienlaicīgas lietošanas (piem., cisaprīds, litijs).

Piesardzīgi lietojamas arī zāles, kas izraisa elektrolītu traucējumus, piem., tiazīddiurētiskos līdzekļus (hipokaliēmija) un zāles, kas var palielināt flupentiksola koncentrāciju plazmā, jo tās var palielināt QT intervāla pagarināšanās risku un ļaundabīgas aritmijas rašanās risku (skatīt 4.4 apakšpunktu).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Flupentiksola lietošana grūtniecēm nav nozīmējama, ja vien domājamais labums pacientei ir augstāks par iespējamo risku auglim.

Jaundzimušajiem, kuru mātes lietojušas antipsihotiskos līdzekļus (tajā skaitā flupentiksolu) grūtniecības trešajā trimestrī, var būt lielāks tādu nevēlamu blakusparādību risks kā ekstrapiramidāli traucējumi un/vai pārtraukšanas simptomi. To stiprums un laiks, pēc dzemdībām, kad tie tiek novēroti, var atšķirties. Ir ziņots par uzbudinājumu, hipertoniiju, hipotoniiju, trīci, miegainību, apgrūtinātu elpošanu vai barošanas traucējumiem. Tāpēc jaundzimušie rūpīgi jānovēro.

Pētījumos ar dzīvniekiem novērota reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Tā kā flupentiksols zemās koncentrācijās ir mātes pienā, ir maz ticams, ka, lietojot terapeitiskās devas, tas varētu ietekmēt jaundzimušo. Zīdaiņa uzņemtajā zāļu deva ir mazāka nekā 0,5% no devas (mg/kg), ko lietojusi māte. Flupentiksola terapijas laikā, ja tiek uzskatīts par klīniski svarīgu, varētu rekomendēt barot bērnu ar krūti, tikai bērns jānovēro, īpaši pirmās četras nedēļas pēc dzimšanas.

Fertilitāte

Cilvēkiem ir ziņots par tādām blakusparādībām, kā hiperprolaktinēmija, galaktoreja, amenoreja, ejakulācijas traucējumi un erektilā disfunkcija (skatīt 4.8 apakšpunktu). Šīs blakusparādības var negatīvi ietekmēt sievietes un/vai vīrieša seksuālo funkciju un fertilitāti.

Ja novērojama klīniski nozīmīga hiperprolaktinēmija, galaktoreja, amenoreja vai seksuālā disfunkcija, jāapsver devas samazināšanas (ja iespējams) vai terapijas pārtraukšanas iespēja. Terapiju pārtraucot, šie efekti izzūd.

Preklīniskajos fertilitātes pētījumos žurkām, flupentiksola lietošana nedaudz ietekmēja žurku mātišu grūtniecību. Šī ietekme tika novērota lietojot devas, kas pārsniedza klīniski lietotās devas.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Flupentiksolu lietojot rekomendētajās devās, tam nepiemīt miega efekts.

Tomēr pacientiem, kam nozīmē psihotropās zāles, vispārējā uzmanība un koncentrēšanās spējas var būt traucētas, tādēļ viņi jābrīdina, ka var būt ietekmēta viņu spēja vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Blakusparādības ir pamatā atkarīgas no lietotās devas lieluma. To novērošanas biežums un smagums ir izteiktāks terapijas sākumā, un tas samazinās, turpinot terapiju.

Iespējams novērot ekstrapiramidālus traucējumus, īpaši terapijas sākumā. Vairumā gadījumu šos simptomus var sekmīgi mazināt, samazinot devu un/vai lietojot pretparkinsona līdzekļus. Nav ieteicama ikdienas profilaktiska pretparkinsona līdzekļu lietošana. Pretparkinsona līdzekļu lietošana nemazina tardīvās diskinēzijas simptomus un var tos pasliktināt. Ieteicama flupentiksola devas samazināšana vai, ja iespējams, terapijas pārtraukšana. Pastāvīgas akatīzijas gadījumā var būt lietderīga benzodiazepīna vai propranolola lietošana.

Novērošanas biežums ņemts no literatūras un spontāniem ziņojumiem. Zemāk lietoti sekojoši apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $\leq 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $\leq 1/1\,000$); ļoti reti ($\leq 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Reti	Trombocitopēnija, neitropēnija, leikopēnija, agranulocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti	Hipersensitivitāte, anafilaktiskas reakcijas
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Reti	Hiperprolaktinēmija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Pastiprināta ēstgriba, ķermeņa masas pieaugums
	Retāk	Samazināta ēstgriba
	Reti	Hiperglikēmija, traucēta glikozes panesība
Psihiskie traucējumi	Bieži	Bezmiegs, depresija, nervozitāte, uzbudinājums, pazemināts libido
	Retāk	Apjukuma stāvokļi
	Nav zināms	Domas par pašnāvību, pašnāvnieciskā uzvedība*)
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Miegainība, akatīzija, hiperkinēzija, hipokinēzija
	Bieži	Trīce, distonija, reibonis, galvassāpes
	Retāk	Tardīvā diskinēzija, diskinēzija, parkinsonisms, traucēta runa, krampji,
	Ļoti reti	Ļaundabīgs neiroleptisks sindroms
Acu bojājumi	Bieži	Akomodācijas traucējumi, traucēta redze
	Retāk	Okulogirāze
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	tahikardija, sirdsklauves,

	Reti	QT intervāla pagarināšanās kardiogrammā
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk	Hipotensija, karstuma viļņi
	Ļoti reti	Venoza trombembolija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Aizdusa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sausa mute
	Bieži	Siekalu hipersekrecija, aizcietējums, vemšana, dispepsija, caureja
	Retāk	Sāpes vēderā, slikta dūša, gāzu uzkrāšanās
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Izmainīti aknu darbības testi
	Ļoti reti	Dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Hiperhidroze, nieze
	Retāk	Izsitumi, fotosensitivitātes reakcijas, dermatīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Mialģija
	Retāk	Muskuļu stīvums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Urīnēšanas traucējumi, urīna retence
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā	Nav zināms	Zāļu lietošanas pārtraukšanas sindroms jaundzimušajiem (skat. 4.6)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Ejakulācijas traucējumi, erekcijas traucējumi
	Reti	Ginekomastija, Galaktoreja, amenoreja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Astēnija, vājums

*) Flupentiksola terapijas laikā vai neilgi pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir ziņots par pašnāvības domām un pašnāvniecisko uzvedību (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Līdzīgi kā ar citiem līdzekļiem, kas pieder antipsihotisko līdzekļu klasei, lietojot flupentiksolu reti ir ziņots par QT intervāla pagarināšanos, ventrikulāro aritmiju – ventrikulāro fibrilāciju, ventrikulāro tahikardiju, *Torsade de Pointes* un pēkšņu, neizskaidrojamu nāvi (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Strauji pārtraucot flupentiksola lietošanu, iespējams novērot atcelšanas simptomus. Biežāk novērotie simptomi ir slikta dūša, vemšana, anoreksija, caureja, rinoreja, svīšana, mialģija, parestēzija, bezmiegs, nemiers, trauksme un uzbudinājums. Pacientiem var novērot arī vertigo, pārmaiņus karstuma un aukstuma sajūtu un trīci. Simptomi parasti parādās 1 līdz 4 dienas pēc terapijas pārtraukšanas un izzūd apmēram no 7. līdz 14. dienai.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām:

Zāļu valsts aģentūra

Jersikas iela 15

Rīga, LV 1003

Tālr.: +371 67078400

Fakss: +371 67078428

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Miegainība, koma, ekstrapiramidālie simptomi, krampji, šoks, hipertermija, hipotermija.

Augstākā iekšķīgi lietotā reizes deva klīniskajos pētījumos bija 80 mg un dienā tika lietots līdz 320 mg.

Ja ir bijusi zāļu pārdozēšana, lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē sirdsdarbību, ir ziņots par EKG izmaiņām, QT intervāla pagarināšanos, *Torsade de Pointes*, *sinuss arestu* un ventrikulāru aritmiju.

Ārstēšana

Jāveic simptomātiska ārstēšana un atbalstoša terapija. Pēc iespējas ātrāk pēc iekšķīgas zāļu lietošanas veicama kuņģa skalošana un ieteicama aktivētas ogles lietošana. Jānodrošina elpošanas sistēmas un sirds un asinsvadu sistēmas funkciju darbība. Nedrīkst ordinēt adrenalīnu, jo tas var izraisīt asinsspiediena pazemināšanos. Krampju novēršanai ordinē diazepam un ekstrapiramidālo simptomu novēršanai ordinē biperidēnu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: neiroleptiskie līdzekļi (antipsihotiskie līdzekļi), ATĶ kods: N05 AF01

Darbības mehānisms

Flupentiksols ir tioksantēna grupas neiroleptiskais līdzeklis.

Flupentiksols ir divu ģeometrisku izomēru maisījums: aktīvais flupentiksols un trans(E)-flupentiksols, attiecībās apmēram 1:1.

Neiroleptisko līdzekļu antipsihotiskais efekts ir saistīts ar to spēju bloķēt dopamīnreceptorus, bet iespējams, ka tie bloķē arī 5-HT (5- hidroksitriptamīna) receptorus. *In vitro* un *in vivo* flupentiksolum piemīt augsta afinitāte pret abiem D₁ dopamīna un D₂ dopamīna receptoriem, turpretim flufenazīns *in vivo* ir selektīvāks pret D₂ receptoriem. Netipiskajam antipsihotiskajam līdzeklim klozapīnam, tāpat kā flupentiksolum, ir vienāda afinitāte pret D₁ un D₂ receptoriem gan *in vitro*, gan *in vivo*.

Flupentiksolum piemīt augsta afinitāte pret α₁- adrenoreceptoriem un 5- HT₂ receptoriem, lai gan zemāka nekā hlorprotiksēnam, fenotiazīna lielām devām un klozapīnam, bet nepiemīt afinitāte pret holīnērgiskiem muskarīna receptoriem. Tam ir tikai vāja antihistamīnērgiska darbība, un tas nebloķē α₂- adrenoreceptorus.

Visos neiroleptisko līdzekļu aktivitātes pētījumos flupentiksols ir pierādījis neiroleptisko līdzekļu īpašības (dopamīna receptoru blokādi). Ir pierādīta korelācija ar testiem *in vivo* par afinitāti pret dopamīna D₂ receptoriem, kas veikti *in vitro*, un vidējo antipsihotisko līdzekļu dienas devu.

Pētījumos ar žurkām to periorālās kustības bija atkarīgas no D₁ receptoru stimulācijas vai D₂ receptoru populācijas blokādes. Kustības tika novērstas ar flupentiksolu. Tāpat pētījumos ar pērtiķiem tika pierādīts, ka orālā hiperkinēzija ir vairāk saistīta ar D₁ receptoru stimulāciju un mazākā mērā ar D₂ receptoru pārmērīgu jutību. Šī saistība ir norādījums tam, ka D₁ receptoru aktivācija izraisa līdzīgus efektus cilvēkiem, t.i. diskinēziju. Tādēļ ir noderīgs flupentiksola D₁ receptorus bloķējošais efekts.

Flupentiksols pagarina alkohola un barbiturātu izraisītā miega laiku pelēm vienīgi lielās devās, tādēļ vieglajam sedatīvajam efektam nav klīniskas nozīmes.

Līdzīgi citiem neiroleptiskiem līdzekļiem, flupentiksols izraisa no devas atkarīgu prolaktīna līmeņa serumā paaugstināšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Flupentiksolam ir plašs klīniskās darbības spektrs, kas variē atkarībā no devas.

Flupentiksolam mazās devās (1-2 mg/dienā) ir antidepresīva, anksiolītiska un aktivitāti paaugstinoša iedarbība.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Zemāk minētie dati attiecināmi uz aktīvo cis(Z)-izomēru.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas maksimālā koncentrācija serumā ir apmēram pēc 4-5 stundām. Pēc iekšķīgas lietošanas bioloģiskā pieejamība ir apmēram 40%.

Izklīde

Šķīstamais sadales tilpums (V_d)_β ir apmēram 14,1 L/kg.
Saistība ar plazmas olbaltumiem ir apmēram 99%.

Biotransformācija

Flupentiksols tiek metabolizēts trīs galvenajos veidos- sulfoksidācijas, sānu ķēžu N-dealkilācijas un glukuronskābes konjugācijas ceļā. Metabolītiem nepiemīt psihofarmakoloģiska aktivitāte. Salīdzinot ar pārējiem metabolītiem, cis(Z)-flupentiksols dominē smadzenēs un citos audos.

Eliminācija

Eliminācijas pusperiods ($T_{1/2\beta}$) ir apmēram 35 stundas un vidējais sistēmiskais klīrenss (CL_s) ir apmēram 0,29 L/min.

Flupentiksols galvenokārt izdalās ar fecēm, bet kāda daļa arī ar urīnu. Kad cilvēkiem tika dots ar tritiju iezīmēts flupentiksols, izdales modelis parādīja, ka ekskrecija ar fecēm apmēram četras reizes pārsniedz urīna ekskreciju.

Mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, neliels daudzums flupentiksola nokļūst pienā. Koncentrācijas attiecība pienā pret koncentrāciju serumā (piena konc./seruma konc.) vidēji ir 1,3.

Linearitāte

Zāļu kinētika ir lineāra. Stabila stāvokļa līmenis plazmā tiek sasniegts apmēram pēc 7 dienām. Vidēji stabila stāvokļa līmenis tiek sasniegts, iekšķīgi lietojot 5 mg flupentiksola vienu reizi dienā, un ir apmēram 1,7 ng/ml (3,9 nmol/l).

Gados vecāki pacienti

Farmakokinētiskie pētījumi nav veikti gados vecākiem pacientiem. Tomēr līdzīgi kā radniecīgas tioksantēna grupas zālēm zuklopentiksolam, farmakokinētiskie parametri ir atkarīgi no pacienta vecuma.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Balstoties uz elimināciju raksturlielumiem var secināt, ka pacientiem ar samazinātu nieru funkciju nemetabolizētas zāles neietekmē seruma līmeni.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Nav datu.

Farmakokinētiskā /Farmakodinamiskā attiecība

Minimālā (t.i.koncentrācija, kas izmērīta īsi pirms devas lietošanas) seruma (plazmas) koncentrācija 1-3 ng/ml (2-8 nmol/l) ir ieteicama kā pamats uzturošajai ārstēšanai šizofrēnijas pacientiem ar viegli līdz mēreni izteiktu slimību.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Akūtā toksicitāte

Flupentiksolam ir neliela akūtā toksicitāte.

Hroniskā toksicitāte

Flupentiksola hroniskās toksicitātes pētījumi nav veikti.

Reproduktīvā toksicitāte

Fertilitātes pētījumos žurkām, flupentiksola lietošana nedaudz ietekmēja žurku mātīšu grūtniecību. Šī ietekme tika novērota lietojot devas, kas pārsniedza klīniski lietotās devas.

Pētījumos ar dzīvniekiem pelēm, žurkām un trušiem netika novērota teratogēna iedarbība. Tādas embriotoksiskas iedarbības kā palielināts augļa zaudēšanas skaits/ palielināts uzsūkšanās skaits vai aborti žurkām un trušiem tika novēroti lietojot devas, kas ir mātei toksiskas.

Kancerogenitāte

Flupentiksols nav kancerogēns.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Betadeks,
Laktozes monohidrāts,
Kukurūzas ciete,
Hidroksipropilmetilceluloze,
Mikrokristāliskā celuloze,
Nātrija kroskarmeloze,
Talks,
Hidrogenēta augu eļļa,
Magnija stearāts.

Apvalks un krāsviela (0,5 mg & 1 mg):

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts,
Titāna dioksīds (E171),
Makrogols / PEG 3350
Talks
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)
Makrogols / PEG 6000.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna trauciņš ar bērniem neatveramo vāciņu pa 50 vai 100 apvalkotajām tabletēm

Skrūvējamā augsta blīvuma polietilēna trauciņa aizdare ir bērniem grūti atverama.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši brīdinājumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500, Valby
Dānija
Tel: +45 3630 1311
Fakss: +45 3630 1940
E-pasts: information@lundbeck.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

0,5 mg:
1mg:

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2013.gada jūnijs