

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FLUANXOL DEPOT 20 mg/ml ja 100 mg/ml INJEKTIONESTE, LIUOS

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine

Cis(Z)-flupentiksolidekanaoaatti.

Vaikuttavan aineen määrä

20 mg/ml cis(Z)-flupentiksolidekanaoaattia.
100 mg/ml cis(Z)-flupentiksolidekanaoaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Fluanxol Depot injektionesteenkuvaus

20 mg/ml: Kirkas, väritön tai hieman kellertävä öljy, jossa ei ole käytännöllisesti katsoen lainkaan hiukkasia.

100 mg/ml: Kirkas, kellertävä tai keltainen öljy, jossa ei ole käytännöllisesti katsoen lainkaan hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Skitsofreenisten ja muiden psykoottisten potilaiden pitkäaikaishoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

Annostus ja injektioitiheys on sovitettava yksilöllisesti niin, että psykoottiset oireet saadaan mahdollisimman hyvin hallintaan mahdollisimman vähäisin haittavaikutuksin.

Flupentiksolidekanaoaatti, 20 mg/ml

Ylläpitohoitoon käytetään yleensä vasteen mukaan 20–40 mg:n (1–2 ml) annoksia 2–4 viikon välein.

Jotkut potilaat saattavat tarvita suurempia tai tiheämmin toistuvia annoksia. 20 mg/ml:n vahvuinen valmiste ei sovi sedaatiota tarvitseville potilaille. Jos injektion tilavuus on yli 2 ml, se on jaettava kahteen injektiokohtaan.

Jos 20 mg/ml:n vahvuista valmistetta tarvitaan enemmän kuin 2–3 ml, kannattaa mieluummin käyttää vahvempaa valmistetta (100 mg/ml flupentiksolidekanoaattia).

Flupentiksolidekanoaatti, 100 mg/ml

Annostus on 50 mg:sta (0,5 ml) neljän viikon välein 300 mg:aan (3 ml) kahden viikon välein, mutta jotkut potilaat saattavat tarvita jopa 400 mg (4 ml) kerran viikossa. Jos injektion tilavuus on yli 2 ml, se on jaettava kahteen injektiokohtaan.

Sairauden pahenemisvaiheen tai akuutin relapsin sattuessa voidaan tarvita kertainjektiona jopa 400 mg kahden viikon välein (joskus lyhyen aikaa jopa viikon välein).

Vaikeat psykoottiset oireet saadaan vahvalla injektionesteellä yleensä riittävän hyvin hallintaan 4–6 kuukauden kuluessa, ja sen jälkeen voidaan harkita palaamista pienempiin ylläpitoannoksiin.

Kun oraalisesta flupentiksolista siirrytään ylläpitohoitoon flupentiksolidekanoaatilla, on noudatettava seuraavia ohjeita:

x mg/vrk p.o. vastaa 4 x mg:aa dekanoaattia kahden viikon välein.

x mg/vrk p.o. vastaa 8 x mg:aa dekanoaattia neljän viikon välein.

Oraalisen flupentiksolin käyttöä on jatkettava viikko ensimmäisen injektion jälkeen, mutta pienenevin annoksin.

Jos potilas on aiemmin käyttänyt muuta depotlääkitystä, hänelle valitaan sopiva annos seuraavien vastaavuuksien perusteella: 40 mg flupentiksolidekanoaattia vastaa 25 mg:aa flufenatsiinidekanoaattia, 200 mg:aa zuklopentiksolidekanoaattia tai 50 mg:aa haloperidolidekanoaattia.

Myöhemmin flupentiksolidekanoaattiannos ja injektioiden välit sovitetaan yksilöllisen hoitovasteen mukaan.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille suositellaan käytettäväksi pienimpiä suositeltuja annoksia.

Munuaisten vajaatoiminta

Flupentiksolidekanoaattia voi antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville tavallisen suuruusina annoksina.

Maksan vajaatoiminta

Varovainen annostelu on paikallaan, ja seerumin lääkeainepitoisuus on hyvä määrittää, jos mahdollista.

Lapset

Flupentiksolidekanoaattia ei suositella käytettäväksi lapsilla puuttuvan kliinisen kokemuksen vuoksi.

Antotapa

Flupentiksolidekanoaatti annetaan intramuskulaarisena injektiona pakara-alueen lateraaliseen yläneljännekseen. Yli 2 ml:n annokset tulisi jakaa kahteen eri injektiokohtaan. Paikallinen siedettävyys on hyvä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle (ks. kohta 6.1).

Verenkiertokollapsi, eri syistä johtuva tajunnanlama (esim. alkoholi-, barbituraatti- tai opiaattimyrkytys), kooma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Neuroleptien käyttöön liittyy mahdollisuus malignin neuroleptisyndrooman (hypertermia, lihasjäykkyys, tajunnan vaihtelut, autonomisen hermoston epävakaus) kehittymiseen. Potenteilla lääkeaineilla riski on mahdollisesti suurempi. Kuolemaan johtaneista tapauksista suurin osa on ollut potilaita, joilla on ennestään ollut elimellinen aivo-oireyhtymä, henkinen kehitysvamma tai he ovat olleet opiaattien tai alkoholin väärinkäyttäjiä.

Hoito: Neuroleptilääkityksen lopetus. Oireiden mukainen hoito sekä yleiset supportiiviset hoitotoimenpiteet.

Dantroleeni ja bromokriptiini voivat olla avuksi.

Oireet voivat jatkua yli viikon sen jälkeen, kun neuroleptien nauttiminen on lopetettu ja hiukan pidempään silloin, kun potilas on käyttänyt depotvalmisteita.

Muiden neuroleptien tavoin flupentiksolidekanoaattia tulee käyttää varovaisesti potilailla, joilla on elimellinen aivo-oireyhtymä, kouristuksia tai pitkälle edennyt maksasairaus.

Hermostuneille tai yliaktiivisille potilaille ei suositella flupentiksolidekanoaattia pieninä annoksina, koska sen aktivoivan vaikutuksen seurauksena oireet voivat korostua.

Muiden psykenlääkkeiden tavoin flupentiksolidekanoaatti saattaa vaikuttaa insuliini- ja glukoosivasteeseen, joten diabeteslääkityksen sovittaminen voi olla tarpeen.

Pitkäaikaislääkitystä saavat potilaat, erityisesti suuria annoksia käyttävät, tulisi määrääjain tutkia huolellisesti sekä arvioida, voitaisiinko ylläpitoannosta pienentää.

Kuten muutkin antipsykoottiset lääkkeet, flupentiksolidekanoaatti saattaa pidentää QT-aikaa. QT-ajan piteneminen saattaa lisätä vakavien rytmihäiriöiden riskiä. Flupentiksolidekanoaattia tulee siksi käyttää varoen, jos potilaalla on hypokalemia, hypomagnesemia tai perinnöllinen alttius näille, ja jos potilaalla on anamneesissa kliinisesti merkittävä sydän- ja verisuonisairaus, esim. bradykardia (<50 lyöntiä minuutissa), hiljattain sairastettu akuutti sydäninfarkti, kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta tai rytmihäiriöitä.

Muiden psykoosilääkkeiden samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla usein on hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen Fluanxol Depot-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella aivoverenkiertohäiriöiden vaara suurenee kolminkertaiseksi niillä dementiapotilailla, jotka käyttävät atyyppisiä psykoosilääkkeitä. Tämän lisääntyneen riskin mekanismia ei tunneta. Lisääntynyttä riskiä ei voi poissulkea muidenkaan psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä tai muilla potilasryhmillä. Flupentiksolidekanoaattia tulee käyttää varoen niillä potilailla, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Lisääntynyt kuolleisuus iäkkäillä dementiaa sairastavilla henkilöillä

Tulokset kahdesta suuresta seurantatutkimuksesta osoittivat, että antipsykooteilla hoidettavilla iäkkäillä, dementiaa sairastavilla henkilöillä, on hieman kohonnut kuolleisuusriski verrattuna

niihin, joita ei hoideta. Tiedot eivät ole riittäviä riskin suuruuden tarkkaan arviointiin ja syy kohonneeseen riskiin on tuntematon.

Fluanxol Depotia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Flupentiksolidekanoaatti voi tehostaa alkoholin sedatiivista vaikutusta ja barbituraattien sekä muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden vaikutuksia. Neuroleptit voivat lisätä tai vähentää antihypertensiivisten lääkeaineiden vaikutusta. Guanetidiiniin ja muiden samankaltaisesti vaikuttavien lääkeaineiden antihypertensiivinen vaikutus vähenee. Neuroleptien ja litiumin samanaikainen käyttö lisää neurotoksisuusriskiä. Trisykliset depressiolääkkeet ja neuroleptit inhiboivat toistensa metaboliaa.

Flupentiksolidekanoaatti voi vähentää levodopan ja adrenergisten lääkeaineiden vaikutusta. Samanaikainen käyttö metoklopramidin ja piperatsiinin kanssa lisää ekstrapyramidaalisten oireiden riskiä.

Muiden QT-aikaa merkittävästi pidentävien lääkkeiden käyttö antipsykoottihoidon aikana saattaa lisätä QT-ajan pitenemistä. Tällaisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä tulee välttää. Näitä ovat:

- Ia- ja III-ryhmän rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, amiodaroni, sotaloli ja dofetilidi)
- jotkut antipsykoottiset lääkkeet (esim. tioridatsiini)
- jotkut makrolidit (esim. erytromysiini)
- jotkut antihistamiinit (esim. terfenadiini, astemitsoli)
- jotkut kinoloniantibiootit (esim. gatifloksasiini, moksifloksasiini).

Luettelo ei ole täydellinen, ja myös muita sellaisia lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa merkittävästi (esim. sisapridi, litium), tulee välttää.

Elektrolyyttitasojen muutoksia aiheuttavia lääkkeitä, kuten tiatsididiureetteja (hypokalemia), sekä flupentiksolidekanoaatin pitoisuutta plasmassa nostavia lääkkeitä tulee käyttää varoen, koska ne saattavat lisätä QT-ajan pidentymisen ja vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4).

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Flupentiksolidekanoaattia ei tulisi käyttää raskauden aikana, ellei lääkkeen oletettu hyöty potilaalle ole merkittävämpi kuin sikiöön kohdistuva teoreettinen riski.

Raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen aikana neuroleptejä saaneiden äitien lapsilla saattaa ilmetä intoksikaation merkkeinä esimerkiksi letargiaa, vapinaa ja liiallista eksitaatiota, ja Apgarin pistemäärä voi jäädä pieneksi.

Imetys

Flupentiksolilla tehdyissä eläinten lisääntymistutkimuksissa ei ole saatu todisteita lisääntyneestä sikiövaurioiden esiintymistiheydestä eikä muistakaan vahingollisista vaikutuksista lisääntymiseen.

Flupentiksolin erittyminen äidinmaitoon pienessä määrin, mutta käytettäessä terapeutisia annoksia siitä ei todennäköisesti ole haittaa lapselle. Lapsen saama annos on vähemmän kuin 0,5 % äidin painoon suhteutetusta annoksesta (mg/kg).

Imetystä voidaan jatkaa flupentiksolidekanoaattihoidon aikana, mikäli se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi, mutta erityisesti lapsen neljän (4) ensimmäisen elinviikon aikana seuranta on suositeltavaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pieniä ja keskisuuria annoksia käytettäessä flupentiksolidekanaoaatti ei ole sedatiivinen. Psykotropista lääkitystä saavilla potilailla yleinen tarkkaavaisuus ja keskittymiskyky voivat olla huonontuneet, joten heitä tulisi varoittaa autolla ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn kohdistuvista vaikutuksista.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat enimmäkseen annosriippuvaisia. Ei-toivottujen vaikutusten esiintymistiheys ja vakavuus ovat ilmeisimmät hoidon varhaisessa vaiheessa ja ne pienenevät hoitoa jatkettaessa.

Ekstrapyramidaalioireita saattaa esiintyä varsinkin ensimmäisinä päivinä injektion jälkeen ja hoidon alkuvaiheessa.

Ne saadaan yleensä tyydyttävästi hallintaan joko vähentämällä annostusta ja/tai parkinsonismilääkkeillä. Parkinsonismilääkkeiden rutiinimaista profylaktista käyttöä ei suositella.

Sitkeän akatisian sattuessa bentsodiatsepiinista tai propranololista voi olla hyötyä.

Unettomuutta (ohimenevää) ja levottomuutta ilmenee erityisesti, jos potilas on aiemmin saanut jotain sedatiivista neuroleptia.

Kliiniset tutkimukset

Haittavaikutukset on luokiteltu alla seuraavasti:

MedDRA:n elinjärjestelmäluokka/suosittelutermi

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$);

harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDra:n elinjärjestelmäluokka	Esiintymistaajuus	MedDRA:n suosittelema termi
Tutkimukset	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Painon nousu.
Hermosto	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)	Ekstrapyramidaaliset oireet, parkinsonismi, vapina, akatisia.
	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Destonia, dyskinesia, puhehäiriöt.
	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Heitehuimaus.
Silmät	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Silmän kiertoliikkeitä aiheuttava kohta.
	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Epänormaali akkommodaatio.
Ruoansulatuselimistö	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Syljenerityksen lisääntyminen.
	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$,	Ummetus.

	<1/100)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Ruokahaluttomuus.
Verisuonisto	Yleiset ($\geq 1/100$, <1/10)	Hypotensio.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset ($\geq 1/100$, <1/10)	Väsytys, voimattomuus.
Psyykkiset häiriöt	Yleiset ($\geq 1/100$, <1/10)	Masennus, unettomuus, levottomuus.
	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Vihamielisyys.

Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset

Malignia neuroleptisyndroomaa on raportoitu.

Vähäisiä ohimeneviä muutoksia maksan toimintakokeissa on raportoitu harvoin.

Joillakin pitkäaikaislääkitystä saavilla potilailla voi silloin tällöin esiintyä tardiivia dyskinesiaa. Parkinsonismilääkkeet eivät lievitä tardiivia dyskinesiaa, vaan saattavat pahentaa sitä. Sen sattuessa suositellaan annostuksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä, jos mahdollista.

Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden, myös flupentiksolidekanoaatin on raportoitu aiheuttaneen seuraavia harvinaisia haittavaikutuksia: QT-ajan pidentyminen; kammioarytmiat - kammiovärinä, kammiotakykardia; kääntyvien kärkien takykardia; sydänpysähdys; ja selittämätön äkkikuolema (ks. kohta 4.4).

Antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen laskimotukoksia, keuhkoemboliaa ja syviä laskimotukoksia – näiden yleisyys on tuntematon.

4.9 Yliannostus

Antotavasta johtuen on epätodennäköistä, että yliannostuksesta johtuvia oireita esiintyy.

Oireet: Uneliaisuus, kooma, ekstrapyramidaaliset oireet, kouristukset, sokki ja hypertermia tai hypotermia.

Kun flupentiksolidekanoaattia on otettu yliannostus yhdessä muiden sydämeen toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa, on raportoitu EKG-muutoksia, QT-ajan pitenemistä, kääntyvien kärkien takykardiaa, sydänpysähdystä ja kammioarytmioita.

Hoito: Hoito on oireiden mukaista ja supportiivista. Hengitystä ja kardiovaskulaarista toimintaa tukevat toimenpiteet tulisi aloittaa. Adrenaliinia ei tulisi antaa, koska siitä voi olla seurauksena liiallinen verenpaineen aleneminen. Kouristuksia voidaan hoitaa diatsepaamilla ja ekstrapyramidaalisia oireita biperideenilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä
Psykoosilääkkeet – tioksanteenijohdos.
ATC-koodi: N05AF01

Vaikutustapa

Cis(Z)-flupentiksoli on tioksanteeniryhmän neurolepti. Neuroleptien antipsykoottinen vaikutus liittyy niiden dopamiinireseptorisalpaukseen, mutta siihen liittyy mahdollisesti myös 5-HT (5-hydroksitryptamiini) -reseptorien salpaus. Cis(Z)-flupentiksolilla on yhtä suuri affiniteetti D_1 - ja D_2 -reseptoreihin sekä *in vitro* että *in vivo*.

Cis(Z)-flupentiksolilla on suuri affiniteetti α_1 -adrenergisiin reseptoreihin sekä 5-HT₂ -reseptoreihin. Cis(Z)-flupentiksolilla ei ole affiniteettia kolinergisiin muskariinireseptoreihin. Sillä on vain heikot antihistaminergiset ominaisuudet eikä sillä ole α_2 -adrenergisten reseptorien salpausvaikutusta.

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

Rottien perioraaliset liikkeet ovat riippuvaisia D_1 -reseptorien stimulaatiosta tai D_2 -reseptoreiden salpauksesta. Liikkeet voidaan estää cis(Z)-flupentiksolilla. Sen lisäksi tulokset apinoilla tehdyistä tutkimuksista osoittavat että oraalinen hyperkinesia liittyy enemmän D_1 -reseptorien stimulaatioon ja vähemmässä määrin D_2 -reseptorien yliherkkyyteen. Tästä voi päätellä, että ihmisellä havaitut samantyyppiset vaikutukset (dyskinesia) johtuvat D_1 -reseptorien aktivaatiosta. Siksi D_1 -reseptorien salpauksesta olisi luultavasti hyötyä.

Useimpien muiden neuroleptien tavoin flupentiksoli nostaa seerumin prolaktiinitasoa.

Farmakologiset tutkimukset ovat selvästi osoittaneet, että öljypohjaisella cis(Z)-flupentiksolidekanaoaatilla on pidentynyt neuroleptinen vaikutus ja että tietyn vaikutuksen ylläpitämiseksi pitkällä aikavälillä tarvitaan huomattavasti pienempi annos depotvalmistetta kuin päivittäin otettavaa peroraalista flupentiksoli-valmistetta. Vain suurilla annoksilla voitiin osoittaa hyvin vaatimaton ja lyhytkestoinen barbituraatilla aikaansaadun unen keston pidentyminen hiirillä. Siksi on epätodennäköistä, että depotvalmiste muuttaisi merkittävästi anestesia-aineiden vaikutusta.

Kliininen teho

Kliinisessä käytössä flupentiksolidekanaoaatti on tarkoitettu kroonisesti psykoottisten potilaiden ylläpitohoitoon. Antipsykoottinen vaikutus kasvaa annoksen kasvaessa. Pieniä ja keskisuuria annoksia (enintään 100 mg 2 viikon välein) käytettäessä flupentiksolidekanaoaatti ei ole sedatiivinen, kun taas suurempia annoksia käytettäessä on odotettavissa jonkin verran epäspesifistä sedaatiota.

Flupentiksolidekanaoaatti mahdollistaa yhtäjaksoisen hoidon erityisesti potilaille, joilla on huono hoitomyöntyvyys peroraalisen lääkkeen ottamisessa. Siksi flupentiksolidekanaoaatti estää usein toistuvia relapseja, jotka johtuvat peroraalista lääkitystä saavien potilaiden huonosta hoitomyöntyvyydestä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Cis(Z)-flupentiksoli muuttuu erittäin lipofiiliseksi aineeksi, kun se esteröidään dekaanihapon kanssa cis(Z)-flupentiksolidekanaoaatiksi. Intramuskulaarisena injektiona annettu öljypohjainen

cis(Z)-flupentiksolidekanaoaatti diffundoituu melko hitaasti öljystä kehon vesifaasiin, jossa se hydrolysoituu nopeasti aktiiviseksi cis(Z)-flupentiksoliiksi.

Intramuskulaarista injektiota seuraava seerumin huippupitoisuus saavutetaan yleensä 3–7 päivän jälkeen. Arvioidulla 3 viikon puoliintumisajalla (kuvastaa cis(Z)-flupentiksolin vapautumista depot-valmisteesta) steady state -tila saavutetaan noin 3 kuukauden lääkityksen jälkeen.

Jakautuminen

Todennäköinen jakautumistilavuus (V_d) $_{\beta}$ on noin 14,1 l/kg. Proteiinisitoutuminen plasmassa on noin 99 %.

Biotransformaatio

Cis(Z)-flupentiksoli metaboloituu pääasiassa sulfoksidaation, sivuketjun N-dealkylaation ja glukuronihappokongugaation kautta. Metaboliiteilla ei ole psykofarmakologista aktiivisuutta. Metaboliittien osuus on aivoissa ja muissa kudoksissa vähäinen verrattuna cis(Z)-flupentiksoliin.

Eliminaatio

Cis(Z)-flupentiksolin eliminaation puoliintumisaika ($T_{1/2\beta}$) on noin 35 tuntia ja keskimääräinen systeemipuhdistuma (Cl_s) on noin 0,29 l/min.

Cis(Z)-flupentiksoli erittyy pääasiassa ulosteeseen, mutta jossain määrin myös virtsaan.

Tutkimuksesta, jossa annettiin tritiumilla merkittyä flupentiksolia ihmiselle, saatu erittymismalli osoitti että erittyminen ulosteeseen on noin nelinkertaista virtsaanerittymiseen verrattuna.

Cis(Z)-flupentiksoli erittyy pienessä määrin äidinmaitoon. Cis(Z)-flupentiksolin pitoisuuksien suhde äidinmaito / äidin plasma on keskimäärin 1,3.

Lineaarisuus

Kinetiikka on lineaarinen. Cis(Z)-flupentiksolin keskimääräinen ennen injektiota mitattu steady state -seerumipitoisuus on noin 6 nmol/l annoksella, joka vastaa 40 mg cis(Z)-flupentiksolidekanaoaattia 2 viikon välein.

Vanhuksset

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty vanhuksilla. Kuitenkin toisella tioksanteeneihin kuuluvalla lääkeaineella, tsuklopentiksolilla farmakokineettiset parametrit ovat suureksi osaksi riippumattomia potilaan iästä.

Heikentynyt maksan toiminta

Tietoja ei ole käytettävissä.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Ylläolevien eliminaation ominaispiirteiden perusteella on oletettavissa, että todennäköisesti munuaistoiminnan heikentymisellä ei ole paljon vaikutusta cis(Z)-flupentiksolin seerumipitoisuuksiin.

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Lievää tai keskivaikeaa skitsofreniaa sairastavien ylläpitohoitoon suositellaan ohjeeksi, että seerumin (plasman) lääkeainepitoisuuden pitäisi ennen injektiota olla 1–3 ng/ml (2–8 nmol/l) ja maksimi- ja minimipitoisuuksien eron pitäisi olla < 2,5-kertainen.

40 mg cis(Z)-flupentiksolidekanaoaattia kahdessa viikossa vastaa farmakokineettisesti 10 mg:n oraalista flupentiksoliannosta vuorokaudessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Flupentiksolilla on alhainen akuutti toksisuus.

Krooninen toksisuus

Kroonisissa toksisuustutkimuksissa ei ole tullut ilmi mitään huolestuttavaa liittyen flupentiksolin terapeuttiseen käyttöön.

Reproduktiotoksisuus

Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset osoittavat, ettei ole erityistä syytä varoa flupentiksolin tai cis(Z)-flupentiksolidekanoaatin käyttöä fertiileillä naisilla.

Karsinogeenisuus

Flupentiksoliin ei liity karsinogeenisuuden mahdollisuutta.

Paikallinen toksisuus

Paikallinen siedettävyys on hyvä. Vesiliukoisten neurolepti-injektioiden annon jälkeen on havaittavissa paikallinen lihasvaurio. Kaneille intramuskulaarisena injektiona annetun öljypohjaisen cis(Z)-flupentiksolidekanoaatin jälkeen havaittiin vain vähäistä verenvuotoa ja turvotusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Keskipitkäketjuisia triglyseridejä

6.2 Yhteensopimattomuudet

Flupentiksolidekanoaattia ei tule sekoittaa depotvalmisteisiin, joissa vehikkelinä on seesamiöljy, koska se johtaisi kyseisten valmisteiden farmakokineettisten ominaisuuksien huomattavaan muuttumiseen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

20 mg/ml: 1 ml ja 10 x 1 ml värittömissä lasiampulleissa.

100 mg/ml: 1 ml ja 10 x 1 ml ruskeassa lasiampullissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Erityisiä käsittelyohjeita ei ole.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 KÖÖPENHAMINA
TANSKA

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20 mg/ml: 6132
100 mg/ml 7374

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20 mg/ml: 25.11.1970 / 13.10.2008

100 mg/ml 16.2.1977 / 13.10.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.3.2010