

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Deanxit 10 mg/0,5 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg de mélitracène (sous forme de chlorhydrate) et 0,5 mg de flupentixol (sous forme de dichlorhydrate).

Excipient à effet notoire:

Lactose monohydraté. Voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, de couleur rose-violet.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes dépressifs légers à modérés, s'accompagnant ou non d'une maladie psychosomatique.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

#### Adultes

La dose recommandée est de 1 comprimé 1 à 2 fois par jour; administrées le matin après le petit déjeuner et/ou le midi après le repas.

#### Patients âgés

1 comprimé le matin. Dans les cas sévères, 1 comprimé le matin et 1 comprimé le midi.

Dose d'entretien recommandée: 1 comprimé le matin.

En cas d'insomnies ou d'agitation sévère, un traitement sédatif complémentaire est recommandé durant la phase aiguë.

#### Population pédiatrique

L'utilisation de Deanxit n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents en raison du manque de données de sécurité et d'efficacité (voir rubrique 4.4).

#### Diminution de la fonction rénale

Deanxit peut être administré à la dose recommandée chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale.

#### Diminution de la fonction hépatique

Deanxit peut être administré à la dose recommandée chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique.

### Mode d'administration

Les comprimés s'avalent avec un peu d'eau.

Étant donné que Deanxit contient un antipsychotique, il convient d'évaluer à intervalles réguliers l'utilité de la poursuite du traitement.

## 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Collapsus circulatoire.
- Phase précoce de convalescence après un infarctus du myocarde.
- Toute forme de bloc cardiaque, d'arythmie ou d'insuffisance coronaire.
- Deanxit est contre-indiqué chez les patients présentant une dépression du système nerveux central. (p. ex. intoxications aiguës par l'alcool, les barbituriques ou les opiacés), un coma, un phéochromocytome ou une dyscrasie sanguine.
- L'utilisation concomitante de Deanxit et d'IMAO (inhibiteurs de la monoamine-oxydase) peut induire un syndrome sérotoninergique et sera donc évitée (voir rubrique 4.5). Comme pour les autres antidépresseurs tricycliques, le mélitracène ne doit pas être pris en association avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). Chez les patients préalablement traités par un IMAO irréversible non sélectif, il faut respecter un délai d'attente de 14 jours avant d'instaurer un traitement par Deanxit. Inversement, le traitement par IMAO ne peut être instauré au plus tôt que 14 jours après l'arrêt de Deanxit.
- Glaucome à angle fermé non traité.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Deanxit ne peut pas être administré en concomitance avec des IMAO (voir rubriques 4.3 et 4.5).

En cas d'utilisation préalable d'un IMAO, un délai d'attente de minimum 14 jours sera respecté avant d'administrer Deanxit.

La prudence est de rigueur chez les patients ayant une anamnèse (familiale) positive de convulsions ou d'épileptiques, car Deanxit augmente le risque de survenue de convulsions. Par conséquent, la posologie du traitement antiépileptique devra éventuellement être adaptée.

La prudence est de mise chez les patients atteints d'affections cardiovasculaires, rénales ou hépatiques sévères, chez les patients qui présentent une hyperthyroïdie ou chez ceux traités par hormones thyroïdiennes.

Compte tenu de l'effet anticholinergique potentiel, la prudence est de rigueur en cas de glaucome, d'antécédents d'hypertrophie de la prostate et de rétention urinaire.

Comme décrit ci-dessus pour d'autres substances psychotropes, Deanxit peut modifier la tolérance au glucose et à l'insuline. Le traitement antidiabétique devra dès lors éventuellement être adapté.

L'administration d'anesthésiques durant un traitement par antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques peut augmenter le risque de survenue

d'arythmies et d'hypotension. Si possible, il est recommandé d'arrêter le traitement par Deanxit quelques jours avant l'intervention prévue. En cas d'intervention urgente, informer l'anesthésiste que le patient est traité par Deanxit.

Chez les patients présentant une chambre antérieure peu profonde et un angle fermé, une crise de glaucome aigu peut se produire sous l'effet de la mydriase.

En raison de son effet stimulant, Deanxit n'est pas recommandé chez les patients agités et excitables.

Compte tenu de l'effet antagoniste de la dopamine du flupentixol, il existe un risque de Parkinsonisme.

Des symptômes extrapyramidaux ont été signalés. Dans la plupart des cas, ces effets indésirables peuvent être suffisamment contrôlés en réduisant la posologie et/ou l'utilisation des agents antiparkinsoniens. L'utilisation prophylactique routinière de médicaments antiparkinsoniens n'est pas recommandée. Tous les médicaments antiparkinsoniens n'atténuent pas la dyskinésie tardive et certains peuvent éventuellement l'aggraver. Il est recommandé de réduire la posologie et, si nécessaire, d'arrêter le traitement par Deanxit.

Deanxit peut renforcer l'effet sédatif de l'alcool, des barbituriques et d'autres médicaments induisant une dépression du système nerveux central (p. ex. sédatifs).

Comme d'autres médicaments appartenant à la classe thérapeutique des antipsychotiques, Deanxit peut induire un allongement de l'intervalle QT. Un allongement persistant de l'intervalle QT peut accroître le risque d'arythmies malignes. Le flupentixol doit donc être utilisé avec précaution chez les patients prédisposés (hypokaliémie, hypomagnésémie ou prédisposition génétique) et chez les patients ayant des antécédents de trouble cardiovasculaire, p. ex. allongement de l'intervalle QT, bradycardie significative (< 50 battements par minute), infarctus myocardique aigu récent, insuffisance cardiaque non compensée ou arythmies cardiaques. Éviter tout traitement concomitant par d'autres antipsychotiques (voir rubrique 4.5).

#### *Thromboembolie veineuse (TEV)*

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été signalés avec des antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques présentent fréquemment des facteurs de risque de TEV, il convient d'identifier tous les facteurs de risque potentiels avant et durant le traitement par Deanxit et d'adopter des mesures préventives.

#### *Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence*

Des données émanant de 2 grandes études observationnelles ont montré que les patients âgés atteints de démence traités par antipsychotiques ont un risque légèrement accru de décès par rapport aux patients non traités. Les données sont insuffisantes pour estimer précisément l'ampleur de ce risque. La cause de cette augmentation de risque n'est pas connue.

Deanxit n'a pas été enregistré pour le traitement des troubles du comportement liés à la démence.

Dans des études cliniques randomisées contrôlées par placebo et menées chez une population de patients déments, le risque d'effets indésirables cérébrovasculaires observé avec certains antipsychotiques atypiques était trois fois plus élevé. Le mécanisme sous-jacent à cette augmentation de risque n'est pas établi. On ne peut exclure un risque accru avec d'autres antipsychotiques ou dans d'autres populations de patients. Deanxit doit s'utiliser avec précaution chez les patients ayant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC).

#### Population pédiatrique

Ne pas utiliser les antidépresseurs tricycliques (ADT) pour le traitement de la dépression chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Des études sur la dépression dans cette tranche d'âge n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique avec la classe des ADT. Au cours des études cliniques, des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et pensées suicidaires) et un comportement hostile (principalement sous forme d'agressivité, de comportement oppositionnel et de colère) ont été observés plus fréquemment chez les enfants et les adolescents traités par antidépresseur que chez ceux ayant reçu un placebo. De plus, les ATC sont associés à un risque d'effets indésirables cardiovasculaires dans tous les groupes d'âge. Il n'existe pas de données de sécurité à long terme chez les enfants et les adolescents concernant la croissance, la maturation osseuse et le développement cognitif et comportemental.

#### Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Comme il est possible qu'aucune amélioration ne survienne pendant les premières semaines de traitement, voire plus, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à l'obtention d'une telle amélioration. L'expérience clinique générale a montré que le risque de suicide peut augmenter au cours des premiers stades de la guérison.

On sait que les patients avec antécédent d'événements de type suicidaire ou qui présentent un degré significatif d'idéation suicidaire avant l'instauration du traitement ont un risque plus élevé de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide; ces patients doivent donc être attentivement surveillés durant leur traitement. Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées par placebo, dans laquelle des antidépresseurs étaient administrés à des patients atteints d'affections psychiatriques, a révélé une augmentation du risque de comportements suicidaires par comparaison au placebo chez les patients de moins de 25 ans.

Une surveillance étroite des patients, en particulier de ceux à haut risque, doit accompagner le traitement, surtout pendant la phase initiale et lors des modifications de doses ultérieures. Les patients (et leurs soignants) doivent être informés de la nécessité de détecter tout signe d'aggravation clinique ou de comportements ou pensées suicidaires, ainsi que toute modification du comportement. Si ces symptômes se produisent, ils doivent consulter immédiatement un médecin.

#### Excipients

Les comprimés contiennent du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

### Associations contre-indiquées

La présence d'un antidépresseur tricyclique exclut l'administration concomitante d'un IMAO (voir rubrique 4.3). Comme pour les autres antidépresseurs, le mélitracène ne doit pas être pris en association avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO).

Chez les patients traités préalablement par un IMAO irréversible non sélectif, il faut respecter un délai d'attente de 14 jours avant d'instaurer un traitement par Deanxit. Inversement, le traitement par IMAO ne sera instauré au plus tôt que 14 jours après l'arrêt de Deanxit.

### Associations déconseillées

*Sympathicomimétiques*: Deanxit peut renforcer l'effet pharmacodynamique des sympathicomimétiques, notamment les effets cardiovasculaires de l'adrénaline, de l'éphédrine, de l'isoprénaline, de la noradrénaline, de la phényléphrine ou de la phénylpropanolamine (substances actives d'anesthésiques locaux et systémiques et de décongestionnants nasaux).

*Anticholinergiques*: peuvent renforcer l'effet anticholinergique existant de Deanxit. Les antidépresseurs tricycliques peuvent renforcer l'effet de ces médicaments au niveau de l'œil, du système nerveux central, du système gastro-intestinal et de la vessie. Éviter l'administration concomitante en raison du risque accru d'iléus paralytique, d'hyperpyrexie, etc.

### Associations à utiliser avec prudence

Dépresseurs du système nerveux central (SNC) + dépresseurs du SNC: l'administration simultanée de deux dépresseurs du SNC ou plus peut accroître la somnolence et diminuer la vigilance. Parmi ces dépresseurs figurent notamment l'alcool (même en petites quantités), les antidépresseurs, les antiémétiques, les antiépileptiques, les antihistaminiques, les antipsychotiques, les anxiolytiques, les barbituriques, les hypnotiques, les analgésiques opioïdes et les myorelaxants. Ce type d'association augmente le risque d'accident en cas de conduite ou d'utilisation de machines potentiellement dangereuses, et peut compliquer et rendre plus dangereuse la réalisation de tâches quotidiennes.

Les antidépresseurs tricycliques sont métabolisés dans le foie par l'isoenzyme CYP 2D6 du cytochrome P450. Le CYP 2D6 est polymorphe dans cette population.

L'isoenzyme CYP 2D6 peut être inhibée par plusieurs médicaments psychotropes ainsi que par d'autres médicaments, notamment les neuroleptiques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (à l'exception du citalopram, qui est un inhibiteur très faible), les bêtabloquants, le bupropion et les derniers antiarythmiques. Ces médicaments peuvent induire une inhibition importante du métabolisme des antidépresseurs tricycliques et donc une nette augmentation de leurs concentrations plasmatiques.

Le flupentixol peut réduire l'effet de la lévodopa, des agonistes dopaminergiques et des médicaments adrénergiques.

L'utilisation concomitante de neuroleptiques et du lithium augmente le risque de symptômes extrapyramidaux sévères ou de neurotoxicité. De plus, l'utilisation concomitante avec le métoclopramide peut accroître le risque de symptômes extrapyramidaux.

*Inhibiteurs des neurones adrénergiques*: Deanxit étant une association de deux médicaments à effets différents, il peut augmenter ou réduire l'effet des antihypertenseurs. Les neuroleptiques et les antidépresseurs tricycliques réduisent l'effet antihypertenseur de la clonidine, de la moxonidine, de la méthylidopa et d'autres produits à effet similaire, donnant lieu à une crise hypertensive.

Le méthylphénidate peut accroître les concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques.

L'administration concomitante d'autres médicaments connus pour prolonger significativement l'intervalle QT peut aggraver l'allongement de l'intervalle QT lié à un traitement antipsychotique.

Éviter l'administration concomitante de ce type de médicaments. Les classes de médicaments concernées sont notamment:

- Antiarythmiques de classes Ia et III (p. ex. quinidine, amiodarone, sotalol)
- Certains antipsychotiques (p. ex. thioridazide)
- Certains macrolides (p. ex. érythromycine)
- Certains antibiotiques de type quinolone (p. ex. moxifloxacine)

Cette liste n'est pas exhaustive. L'utilisation d'autres médicaments spécifiques connus pour induire un allongement significatif de l'intervalle QT (p.ex. lithium) doit être évitée.

Deanxit sera utilisé avec précaution en association avec des médicaments connus pour perturber l'équilibre électrolytique, tels que les diurétiques thiazidiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), les substances bradycardiques et les médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du flupentixol, car ces agents peuvent accroître le risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies malignes (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques et d'agonistes de la sérotonine peut induire un syndrome sérotoninergique.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Deanxit ne sera administré pendant la grossesse que lorsque le bénéfice thérapeutique pour la patiente l'emporte sur le risque théorique pour le fœtus.

Compte tenu du risque de syndrome de sevrage néonatal, il est recommandé d'arrêter le traitement par Deanxit environ 14 jours avant l'accouchement en réduisant progressivement la dose.

Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques (dont Deanxit) au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent le risque de développer des effets indésirables, notamment des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage dont la sévérité et la durée après l'accouchement peuvent être variables. Des cas d'agitation, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de difficulté respiratoire et de troubles de l'alimentation ont été signalés. Les nouveau-nés doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

### Allaitement

Le flupentixol est excrété à de faibles concentrations dans le lait maternel. On ne sait pas si le mélitracène est excrété dans le lait maternel. On suppose que le mélitracène est excrété à de faibles concentrations dans le lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par Deanxit en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. Si l'allaitement est poursuivi, une surveillance de l'enfant est recommandée, principalement durant les 4 premières semaines suivant la naissance.

### Fertilité

Une dysfonction érectile a été rapportée chez l'homme. Cet effet indésirable peut influencer négativement l'activité sexuelle et la fertilité chez l'homme. Si une dysfonction érectile cliniquement significative est observée, envisager une réduction de dose (si possible) ou un arrêt de la prise. Cet effet est réversible lors de l'arrêt du médicament.

Dans des études de fertilité précliniques menées sur le rat, dans lesquelles du flupentixol et du mélitracène ont été administrés séparément, on a constaté de légers effets sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Deanxit n'a pas d'effet sédatif aux doses recommandées. Toutefois, on peut s'attendre à ce que les patients sous médicaments psychotropes présentent de légers troubles de l'attention générale et de la concentration. La prudence est donc conseillée en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines, surtout au début de traitement par Deanxit.

## 4.8 Effets indésirables

Étant donné que Deanxit contient un antipsychotique, il convient d'évaluer à intervalles réguliers la nécessité de poursuivre le traitement.

Le tableau ci-dessous décrit les effets indésirables classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence:

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Terme préféré
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Prise de poids
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnies, agitation, nervosité
	Peu fréquent	Cauchemars, anxiété, confusion
	Fréquence indéterminée	Idéation suicidaire et comportement suicidaire*
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence, akathisie
	Fréquent	Étourdissement avec ou sans hypotension orthostatique, tremblements
	Peu fréquent	Parkinsonisme, aggravation du Parkinsonisme, dyskinésie tardive, troubles extrapyramidaux
	Très rare	Syndrome malin des neuroleptiques
Affections oculaires	Fréquent	Troubles de l'accommodation, vue trouble
Affections cardiaques	Fréquent	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme
	Peu fréquent	Tachycardie, arythmie
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Sécheresse buccale, constipation
	Rare	Nausées, dyspepsie
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Anomalies des tests de la fonction hépatique
	Très rare	Cholestase/ictère, affections hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	Peu fréquent	Éruption cutanée, alopecie
Affections musculosquelettiques et systémiques	Peu fréquent	Myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Rétention urinaire
Grossesse, période périnatale et puerpéralité	Fréquence indéterminée	Syndrome de sevrage chez le nouveau-né (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
	Peu fréquent	Asthénie

\*Des cas d'idéation ou de comportement suicidaires ont été signalés pendant le traitement par Deanxit ou peu après l'interruption du traitement (voir rubrique 4.4).

Des cas de thromboembolie veineuse, incluant des cas d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde, ont été rapportés avec des antipsychotiques - Fréquence indéterminée.

#### Effets rapportés après la mise sur le marché

Des cas de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été rapportés. Le SMN est un effet indésirable rare des neuroleptiques en général. Il se caractérise par des signes neurologiques et neurovégétatifs sévères associés à une hyperthermie montant rapidement à 40° à 41°C, une rigidité

musculaire, une salivation excessive et une transpiration intense.

Sensation de malaise accompagnée d'anxiété, de troubles de la déglutition et de symptômes pulmonaires (dyspnée, polypnée et signes d'obstruction respiratoire). Si ces symptômes sont diagnostiqués, arrêter la médication neuroleptique et instaurer rapidement un traitement symptomatique des symptômes neurovégétatifs et métaboliques.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

#### **Belgique:**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage à issue fatale n'a été signalé avec Deanxit. Un cas de prise de 100 comprimés de Deanxit n'a pas entraîné d'issue fatale.

#### Symptômes

En cas de surdosage, les symptômes d'intoxication du mélitracène sont prédominants. Dans les premières heures qui suivent une prise massive (plus de 1 g de mélitracène), on observe principalement les symptômes suivants: somnolence ou excitation, peu fréquemment hallucinations. Les effets anticholinergiques sont les suivants: mydriase, tachycardie, rétention urinaire, sécheresse buccale et diminution du péristaltisme intestinal. Les symptômes de surdosage de flupentixol consistent principalement en symptômes extrapyramidaux, mais ils s'observent rarement avec Deanxit.

#### Traitement

Le traitement des symptômes de surdosage de Deanxit consiste en un lavage gastrique et en l'administration de charbon actif. Adopter des mesures générales afin de soutenir les fonctions cardiaque et respiratoire. Ne pas administrer d'épinéphrine (adrénaline) à ces patients.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antidépresseur tricyclique avec neuroleptique, code ATC: N06CA02.

Deanxit est une association composée d'un antidépresseur tricyclique (le mélitracène) et d'un neuroleptique (le flupentixol).

Le mélitracène possède les propriétés pharmacologiques des antidépresseurs tricycliques.

Le flupentixol est un neuroleptique à large spectre d'action dont l'effet dépend de la dose utilisée. À faibles doses (0,5 mg à 1 mg par prise), il exerce une action anxiolytique ainsi qu'un effet simulant sur l'humeur.

Associées à faible dose, ces deux substances psychotropes améliorent plusieurs affections psychiatriques caractérisées par une symptomatologie dépressive.

La psychothérapie reste une option, favorisée par Deanxit.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Flupentixol*

Le flupentixol est un composé constitué de deux isomères géométriques, l'isomère actif *cis*(Z)-flupentixol et l'isomère *trans*(E)-flupentixol, présents dans un rapport d'environ 1:1.

### Absorption

Flupentixol: après prise orale, les concentrations sériques maximales sont atteintes au bout de 12 heures. La biodisponibilité orale est d'environ 40%. Mélitracène: après prise orale, les concentrations sériques maximales sont atteintes après environ 5 heures. La biodisponibilité orale est inconnue.

### Distribution

Flupentixol: le volume de distribution apparent ( $V_d$ ) $_{\beta}$  est d'environ 14,1 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 99%. Mélitracène: le volume de distribution apparent ( $V_d$ ) $_{\beta}$  n'est pas connu. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 89%.

### Biotransformation

Flupentixol: le métabolisme du flupentixol repose essentiellement sur 3 mécanismes: sulfoxydation, N-désalkylation des chaînes latérales et glucuroconjugaison. Les métabolites ne possèdent aucune activité psychopharmacologique. Le flupentixol est présent dans le cerveau et dans d'autres tissus en plus grande quantité que les métabolites.

Mélitracène: le métabolisme du mélitracène repose principalement sur la déméthylation et l'hydroxylation. Le principal métabolite actif est le litracène, une amine secondaire.

### Élimination

Flupentixol: la demi-vie d'élimination ( $T_{1/2\beta}$ ) est d'environ 61 heures et la clairance plasmatique moyenne ( $CL_s$ ) d'environ 0,29 l/min. Le flupentixol est principalement excrété par voie fécale, mais aussi dans une certaine mesure par voie urinaire. Chez l'homme, après administration de flupentixol marqué au tritium, l'excrétion fécale est 4 fois supérieure à l'excrétion urinaire. Chez les mères qui allaitent, le flupentixol est excrété en faible quantité dans le lait maternel. Le rapport entre les concentrations dans le lait et les concentrations sériques est en moyenne de 1,3.

Mélitracène: la demi-vie d'élimination ( $T_{1/2\beta}$ ) est d'environ 62 heures et la clairance plasmatique moyenne ( $CL_s$ ) n'est pas connue. Chez le rat, le mélitracène est principalement excrété par voie fécale, mais aussi dans une moindre mesure par voie urinaire. Le schéma d'excrétion fécal mis en évidence équivaut à environ 2,5 fois l'excrétion par voie urinaire. L'excrétion dans le lait maternel n'a pas été établie. L'association de ces deux produits n'altère pas les paramètres pharmacocinétiques de chaque produit individuel.

### Linéarité

Flupentixol: la cinétique est linéaire. Les valeurs plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans un délai d'environ 7 jours. La concentration moyenne à l'équilibre pour 5 mg de flupentixol une fois par jour était d'environ 1,7 ng/ml (3,9 nmol/l).

### Patients âgés

Flupentixol: la pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez les patients âgés. Toutefois, pour le zuclopenthixol, un dérivé comparable du thioxanthène, les paramètres pharmacocinétiques étaient fortement indépendants de l'âge du patient.

Mélitracène: aucune donnée disponible.

### Diminution de la fonction hépatique

Aucune donnée disponible.

### Diminution de la fonction rénale

Flupentixol: sur la base des caractéristiques précitées pour l'élimination, on peut raisonnablement supposer que la diminution de la fonction rénale n'altère pas beaucoup les taux sériques de la substance mère.

Mélitracène: aucune donnée disponible.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne montrent aucun risque particulier pour l'homme, sur base des études conventionnelles de toxicité à dose répétée. L'association du flupentixol et mélitracène n'a pas induit de malformations majeures et n'a pas eu d'effet sur la gestation et le développement embryofœtal chez le rat ou le lapin. Chez la souris, le mélitracène a été associé à un poids foetal inférieur, mais aucune malformation majeure n'a été observée.

Le mélitracène n'a pas montré d'effet sur la mise bas ou le développement postnatal chez la souris ou le rat.

Dans des études de fertilité précliniques menées sur le rat, dans lesquelles du flupentixol et du mélitracène ont été administrés séparément, de légers effets sur la fertilité ont été constatés. Le flupentixol a diminué légèrement la probabilité de grossesse chez les rates, tandis que le mélitracène a réduit la fertilité et la fécondité des rats mâles. Ces effets ont été observés à des posologies supérieures à celles utilisées dans la pratique clinique.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

## 6.1 Liste des excipients

**Noyau:** Betadex, lactose monohydraté, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, talc, huile végétale hydrogénée, stéarate de magnésium.

**Enrobage:** Opadry II rose 85F34124 (composé de: alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, macrogol/PEG 3350, talc, dioxyde de titane (E171), érythrosine (E127), carmin d'indigo (E132), eau, macrogol/PEG 6000).

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3 Durée de conservation

3 ans

## 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes transparentes contenant 30 comprimés pelliculés dans une boîte en carton.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lundbeck s.a.  
Stephanie Square Centre  
Avenue Louise 65/11  
1050 Bruxelles

## 8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE015495  
LU: 1997094145

- 1\*30 comprimés: 0028208

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01/08/1971  
Date du dernier renouvellement : 14/04/2014

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 10/2024  
Date de mise à jour du texte: 09/2024