Fluanxol Depot

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fluanxol Depot 20 mg/ml solution injectable.
Fluanxol Depot 100 mg/ml solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flupentixol décanoate 20 mg/ml
Flupentixol décanoate 100 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

20 mg/ml: huile claire, incolore à jaunâtre, pratiquement exempt de particules
100 mg/ml: huile claire, jaunâtre à jaune, pratiquement exempt de particules

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Indiqué pour le traitement d'entretien de la schizophrénie et autres troubles psychotiques, en particulier avec des symptômes comme des hallucinations, des délires et des troubles de la pensée, qui sont associés à de l'apathie, un manque d'énergie, la dépression et un comportement renfermé.

Fluanxol Depot est indiqué chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes
La dose à administrer et l'intervalle entre deux injections seront adaptés par le médecin traitant individuellement pour chaque patient, afin d'obtenir une suppression maximale des symptômes psychotiques avec un minimum d'effets indésirables.

Flupentixol décanoate 20 mg/ml
La dose d'entretien se situe en général entre 20 à 40 mg (1-2 ml) toutes les 2 à 4 semaines, en fonction de la réponse thérapeutique.
Certains patients peuvent avoir besoin de doses plus élevées ou d'un intervalle plus court. Le flupentixol décanoate 20 mg/ml n'est pas approprié pour des patients chez lesquels une sédation est nécessaire.
Des volumes d'injection de plus de 2 ml doivent être répartis sur deux sites d'injection.

Lorsque des volumes plus élevés que 2-3 ml de la solution à 20 mg/ml sont nécessaires, il est préférable d'administrer la solution plus concentrée (flupentixol décanoate 100 mg/ml).

Lors d'une exacerbation ou d'une rechute aigue de la maladie, des injections de 400 mg toutes les deux semaines (ou exceptionnellement toutes les semaines pendant une courte période) peuvent être nécessaires.

Flupentixol décanoate 100 mg/ml
La dose varie de 50 mg (0,5 ml) toutes les 4 semaines jusqu'à 300 mg (3 ml) toutes les 2 semaines. Cependant certains patients peuvent avoir besoin de 400 mg (4 ml) une fois par semaine. Des volumes d'injection de plus de 2 ml doivent être répartis sur deux sites d'injection.

En général, avec les solutions injectables concentrées, les symptômes psychotiques sévères seront adéquatement sous contrôle endéans les 4 à 6 mois, ce qui peut justifier le passage progressif à une dose d'entretien plus faible.

Pour passer d'un traitement oral par flupentixol à un traitement d'entretien par flupentixol décanoate, les lignes directrices suivantes sont d'application:

x mg par voie orale par jour correspond à 4x mg décanoate toutes les 2 semaines.
x mg par voie orale par jour correspond à 8x mg décanoate toutes les 4 semaines.

Pendant la première semaine suivant la première injection, le flupentixol par voie orale doit être maintenu, cependant à une dose plus faible.

Les patients qui sont passés d'autres préparations dépôt, doivent recevoir une dose de 40 mg de flupentixol décanoate, équivalente à 25 mg de fluphénazine décanoate, 200 mg de zuclopenthixol décanoate ou 50 mg d'halopéridol décanoate.

Les doses suivantes de flupentixol décanoate et l'intervalle entre les injections doivent être adaptés à la réponse clinique du patient.

Patients âgés
Il est d'usage d'administrer la plus faible dose possible aux patients âgés.

Insuffisance rénale
Le flupentixol décanoate peut être administré aux posologies habituelles aux patients souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique
Doser prudemment et, si possible, un dosage du taux sanguin est conseillé.

Population pédiatrique
Le flupentixol décanoate ne doit pas être utilisé chez l'enfant compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Mode d'administration

Le flupentixol décanoate est injecté par voie intramusculaire dans le quadrant supérieur externe de la région glutéale. Des volumes d'injection qui dépassent les 2 ml doivent être répartis sur deux sites d'injection. La tolérance locale est bonne.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Collapsus circulatoire, état de conscience diminué quel que soit l'origine (p.ex. suite à des intoxications par l'alcool, des barbituriques et des opiacés), états comateux.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tout comme pour n'importe quel neuroleptique, il existe un risque de développer un syndrome neuroleptique malin, dont les symptômes sont les suivants: hyperthermie, rigidité, conscience fluctuante, fonctionnement instable du système nerveux autonome. Le risque est cependant plus élevé avec les neuroleptiques plus puissants. Les patients avec insuffisance cérébrale préexistante, ayant un état mental retardé, et ayant un abus d'opiacés et d'alcool sont largement représentés parmis les cas fatals.

Traitement: arrêt du traitement neuroleptique et traitement symptomatique par des mesures générales de soutien. L'administration du Dantrolène et de la bromocriptine peut s'avérer utile. Les symptômes peuvent persister plus d'une semaine après l'arrêt de la prise orale de neuroleptiques et parfois même plus longtemps en cas d'association avec la forme Depot.

Tout comme pour les autres neuroleptiques, le flupentixol décanoate sera utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cérébrale, de convulsions ou d'une affection hépatique avérée.

Le flupentixol décanoate à faible dose n'est pas recommandé pour des patients agités ou hyperactifs, étant donné qu'il peut encore aggraver ces caractéristiques.

Comme il a été décrit pour d'autres médicaments psychotropes, le flupentixol décanoate peut modifier les taux d'insuline et de glucose dans le sang; par conséquent la thérapie antidiabétique doit être adaptée chez les diabétiques.

En cas de traitements prolongés, surtout à fortes doses, il est conseillé de suivre le patient de près et de l'évaluer périodiquement dans l'optique de diminuer la dose d'entretien.

Tout comme avec des autres médicaments appartenant au groupe thérapeutique des antipsychotiques, le flupentixol décanoate peut provoquer un allongement de l'intervalle QT. Des allongements continus de l'intervalle QT peuvent augmenter le risque d'arythmies malignes. Pour cette raison le flupentixol décanoate sera utilisé avec prudence chez des personnes à risque (hypokaliémie, hypomagnésémie ou prédisposition génétique) et chez les patients avec une anamnèse de trouble cardiovasculaire, p. ex. un allongement QT, une bradycardie significative (< 50 battements par minute), un infarctus aigu du myocarde récent, une insuffisance cardiaque non-compensée ou des arythmies cardiaques. En outre, le flupentixol doit être utilisé avec prudence chez les patients avec un antécédent familial d'allongement de l'intervalle QT. Le traitement concomitant avec d'autres antipsychotiques doit être évité (voir rubrique 4.5).

Suicide / idées suicidaires ou détérioration de l'état clinique
La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, voire d'automutilation et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste tant qu'une rémission significative n'est pas survenue. Comme une amélioration peut ne pas survenir durant ou après les premières semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce qu'une telle amélioration survienne. L'expérience clinique générale montre que le risque de suicide peut augmenter dans les premières phases de la guérison.

D'autres troubles psychiatriques pour lesquels Fluanxol Depot est prescrit peuvent aussi être associés à un risque accru de comportements de type suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Dès lors, les précautions à observer lors du traitement des patients atteints d'un trouble dépressif majeur doivent être les mêmes que celles à observer chez des patients atteints d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de comportements de type suicidaire, ou ceux présentant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement, sont connus comme étant à plus grand risque d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide; ils devront dès lors faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse des essais cliniques contrôlés par placebo des médicaments antidépresseurs chez des patients adultes de moins de 25 ans atteints de troubles psychiatriques montre un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs, en comparaison au placebo.
Une surveillance étroite de tels patients, et en particulier de ceux à haut risque, doit accompagner le traitement médicamenteux, tout particulièrement au début de celui-ci, ainsi qu'après chaque changement de posologie.
Les patients (et les personnes qui s'occupent de leurs soins) doivent être avisés de la nécessité de surveiller toute détérioration de l'état clinique, tout comportement ou idée suicidaire, de même que tout changement inhabituel de comportement, et de demander immédiatement un avis médical si de tels symptômes apparaissent.

Des cas d'évènements thromboemboliques veineux (ETEV) ont été rapportés avec des médicaments antipsychotiques. Étant donné que les patients traités à base d'antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de ETEV, tous les facteurs de risques possibles de ETEV doivent être identifiés avant et durant un traitement à base de Fluanxol Depot et des mesures préventives doivent être prises.

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques, dont le décanoate de flupentixol.
Les neuroleptiques retard à action prolongée doivent être utilisés avec prudence en association avec d'autres médicaments connus pour avoir un potentiel myélosuppresseur, car il ne peut être retiré rapidement de l'organisme dans les cas où cela serait nécessaire.

Patients âgés

Cérébrovasculaire
Au cours des études cliniques randomisées et contrôlées au placébo avec certains antipsychotiques atypiques, environs trois fois plus de risques d'effets indésirables cérébrovasculaires ont été constatés chez des patients déments. Le mécanisme de ce risque accru n'est pas connu. Un risque élevé ne peut être exclu pour d'autres antipsychotiques ou pour d'autres groupes de patients. Le flupentixol décanoate doit être utilisé avec prudence chez des patients qui montrent des facteurs de risque pour un accident cérébrovasculaire (ACV).

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence
Des données provenant de deux études observationnelles à grande échelle ont montré que les patients âgés atteintes de démence qui sont traités avec des antipsychotiques présentent un risque légèrement accru de décès par rapport à ceux qui ne sont pas traités. Il n'existe pas suffisamment de données pour donner une estimation définitive de l'ampleur précise du risque et la cause de l'augmentation du risque n'est pas connue.

Fluanxol Depot n'est pas autorisé pour le traitement de troubles du comportement liés à la démence.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Combinaisons requérant des précautions d'emploi:
Le flupentixol décanoate peut accentuer l'effet sédatif de l'alcool, des barbituriques et d'autres médicaments qui provoquent une suppression du système nerveux central.

Les neuroleptiques peuvent renforcer ou contrer l'effet hypotenseur des antihypertenseurs; l'effet antihypertenseur de la guanfacine et de substances à action similaire est contrecarré.
L'utilisation simultanée avec le lithium augmente le risque d'effets neurotoxiques.
Les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques peuvent inhiber mutuellement leur métabolisme.
Le flupentixol décanoate peut diminuer l'effet de la lévodopa et des médicaments adrénergiques.
L'association de flupentixol décanoate au métoclopramide ou à la pipérazine peut augmenter le risque de symptômes extrapyramidaux.

En ce qui concerne le traitement antipsychotique, l'allongement de l'intervalle QT peut s'aggraver par l'administration concomitante d'autres médicaments connus pour allonger significativement l'intervalle QT. L'administration concomitante de ces médicaments doit être évitée.
Les classes des médicaments concernés sont entre autres:

- Anti-arythmiques des classes Ia et III (p. ex. quinidine, amiodarone, sotalol, dofétilide)
- Certains antipsychotiques (p. ex. thioridazide)
- Certains macrolides (p. ex. érythromycine)
- Certains antihistaminiques (p. ex. terfénadine, astémizole)
- Certains antibiotiques du groupe des quinolones (p.ex. gatifloxacine, moxifloxacine)

Cette liste n'est pas exhaustive et d'autres médicaments spécifiques qui sont connus pour leur allongement significatif de l'intervalle QT (p. ex. cisapride, lithium), doivent être évités.

Le flupentixol doit être utilisé avec prudence avec des médicaments, pour lesquels il est connu qu'ils perturbent la balance hydro/électrolytique comme les diurétiques du groupe des thiazides (hypokaliémie) ou pour lesquels il est connu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques de flupentixol décanoate, vu qu'ils peuvent augmenter le risque d'allongement QT et d'arythmies malignes (voir rubrique 4.4)

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Le flupentixol décanoate ne sera utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice thérapeutique pour la patiente l'emporte sur le risque fœtal en théorie.

Les nouveau-nés de mères traitées par neuroleptiques pendant la fin de la grossesse ou pendant l'accouchement, peuvent présenter des signes d'intoxication comme de la léthargie, du tremor, de l'hyperexcitabilité et leur score d'Apgar est plus faible.
Les nouveau-nés qui ont été exposés aux antipsychotiques (y compris décanoate de flupentixol) pendant le troisième trimestre de la grossesse courent un risque d'effets indésirables, y compris des effets extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage après l'accouchement, qui peuvent varier en gravité et en durée. Les effets suivants ont été rapportés: agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, troubles respiratoires ou difficulté d'alimentation. Par conséquent, les nouveau-nés doivent être surveillés attentivement.

Les études animales ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement
Vu les faibles concentrations de flupentixol qui ont été retrouvées dans le lait maternel, il est peu probable que, à une dose thérapeutique, cela ait un effet sur l'enfant. La dose ingérée par le nouveau-né est de moins de 0,5% de la dose quotidienne ingérée par la mère (en mg/kg). Lorsque le bénéfice clinique l'emporte, l'allaitement peut être poursuivi lors du traitement par flupentixol décanoate, mais une surveillance du nouveau-né, surtout pendant les 4 premières semaines suivant la naissance, est conseillée.

Fertilité
Il n'y a pas de données d'études cliniques disponibles sur l'effet de la substance active, flupentixol, sur la fertilité.

Des effets secondaires tels que hyperprolactinémie, galactorrhée, aménorrhée, baisse de la libido, dysfonction érectile et troubles de l'éjaculation ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Ces effets secondaires peuvent avoir un impact négatif sur la fonction sexuelle et la fertilité chez les femmes et /ou les hommes.

Dans le cas où une hyperprolactinémie cliniquement significative, une galactorrhée, une aménorrhée ou un dysfonctionnement sexuel se produit, une diminution de la dose (si possible) ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés. Les effets secondaires sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Dans les études précliniques sur la fertilité chez le rat, le flupentixol affectait légèrement les chances de grossesse chez les rats femelles. Les effets ont été observés à des doses bien supérieures à celles utilisées en clinique.

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

A dose faible ou moyenne (jusqu'à 100 mg toutes les 2 semaines), le flupentixol décanoate ne possède pas d'action sédative, ce qui a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Cependant, les patients qui reçoivent des psychotropes peuvent avoir de légers problèmes d'attention et de concentration. Pour cette raison, la prudence est de rigueur quant à la conduite de véhicules et l'utilisation des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
La plupart des effets indésirables sont dose-dépendants. La fréquence et l'intensité des effets indésirables se manifestent le plus souvent lors de la phase initiale du traitement et régressent au cours du traitement.

Des troubles extrapyramidaux peuvent se manifester, plus précisément au cours des premiers jours suivant l'injection et lors de la phase initiale du traitement. Dans la plupart des cas, ils peuvent être contrôlés par une diminution de la dose et/ou par l'administration d'antiparkinsoniens. L'utilisation prophylactique routinière de ces médicaments n'est toutefois pas conseillée. Les médicaments anti-parkinsoniens ne corrigent pas les symptômes d'une dyskinésie tardive, mais au contraire peuvent les aggraver. Une réduction de la dose ou, si possible l'arrêt du traitement par flupentixol, est à conseiller.
En cas d'acathisie persistante, l'administration d'une benzodiazépine ou de propranolol peut s'avérer utile.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau
Les fréquences rapportées ont été reprises de la littérature et sont également issues de c rapports spontanés. Les fréquences sont définies telles que:
Très fréquent (≥ 1/10); Fréquent (≥ 1/100, < 1/10); Peu fréquent (≥ 1/1.000, < 1/100); Rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Très rare (< 10.000); Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Terme préféré
Affection hématologique et du système lymphatique	Rare	Thrombocytopénie, neutropénie, leucopénie, agranulocytose
Affection du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Rare	Hyperprolactinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Augmentation de l'appétit, prise de poids
	Peu fréquent	Diminution de l'appétit
	Rare	Hyperglycémie, tolérance au glucose perturbée
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie, dépression, nervosité, agitation, diminution de la libido
	Peu fréquent	Confusion
	Fréquence indéterminée	Idées suicidaires, comportement suicidaire[1]
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence, acathisie, hyperkinésie, hypokinésie
	Fréquent	Tremblements, dystonie, sensations vertigineuses, mal de tête
	Peu fréquent à rare	Dyskinésies tardives, dyskinésies, parkinsonisme, trouble d'élocution, convulsions
	Très fréquent	Syndrome neuroleptique malin

Affections oculaires	Fréquent	Trouble de l'accommodation, trouble de la vision
	Peu fréquent	Crise oculogyre
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie, palpitations
	Rare	Electrocardiogramme: intervalle QT prolongé
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypotension, bouffées de chaleur
	Très rare	Thromboembolie veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Sécheresse de bouche
	Fréquent	Augmentation de la sécrétion salivaire, constipation, vomissement, dyspepsie, diarrhée
	Peu fréquent	Douleur abdominale, nausée, flatulence
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Tests hépatiques fonctionnels perturbés
	Très rare	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Hyperhidrose, prurit
	Peu fréquent	Rash, réaction de photosensibilisation, dermatite
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie
	Peu fréquent	Rigidité musculaire
Affection du rein et des voies urinaires	Fréquent	Troubles de la miction, rétention urinaire
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Fréquence indéterminée	Syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Troubles de l'éjaculation, troubles de l'érection
	Rare	Gynécomastie, galactorrhée, aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie, fatigue
	Peu fréquent	Réaction au site de l'injection

[1]Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par flupentixol ou très vite après l'arrêt du traitement (voir section 4.4).

Description d'effets indésirables sélectionnés
Tout comme avec d'autres médicaments, appartenant à la classe thérapeutique des antipsychotiques, des rares cas d'allongement QT, d'arythmie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire, de tachycardie ventriculaire, de Torsades de Pointes, arrêt cardiaque et de mort subite ont été rapportés avec le flupentixol (voir rubrique 4.4).

L'arrêt brutal du flupentixol décanoate peut être associé à des symptômes de sevrage. Les symptômes les plus souvent observés sont: nausées, vomissements, anorexie, diarrhée, rhinorrhée, transpiration, myalgie, paresthésies, insomnie, nervosité, anxiété et agitation. Les patients peuvent également ressentir des vertiges, des sensations alternées de chaud et de froid et des tremblements. En général, les symptômes se manifestent au jour 1 à 4 après l'arrêt du traitement et diminuent après 7 à 14 jours.

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
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: 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

4.9 Surdosage

Vu le mode d'administration, la possibilité d'un surdosage est peu probable.

Symptômes
Somnolence, coma, troubles du mouvement, convulsions, choc, hyper- ou hypothermie.
En cas de prise en surdosage avec des médicaments connus pour avoir une action sur le cœur, des modifications de l'ECG, prolongation de l'intervalle QT, Torsades de Pointes, arrêt cardiaque et arythmies ventriculaires ont été observés.

Traitement
Le traitement sera symptomatique et de soutien. Des mesures doivent être prises pour le soutien des systèmes respiratoire et cardiovasculaire. L'épinéphrine (adrénaline) ne sera pas utilisée étant donné qu'une chute de tension peut être accentuée. Les convulsions peuvent être traitées par diazépam et les symptômes extrapyramidaux avec bipéridène.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: neuroleptiques (antipsychotiques); Code ATC: N05AF01

Mécanisme d'action
Le flupentixol est un neuroleptique appartenant au groupe des thioxanthènes.
L'effet antipsychotique des neuroleptiques est lié à leur effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques, mais le blocage du récepteur 5-HT (5-hydroxytryptamine) joue probablement aussi un rôle. Le flupentixol a une haute affinité pour les récepteurs dopaminergiques-D_1 et D_2 aussi bien *in vitro* que *in vivo*, alors que la flufénazine est pratiquement sélective D_2 in vivo. L'antipsychotique atypique clozapine présente - tout comme le flupentixol – une affinité équivalente pour les récepteurs D_1 et D_2, et ce aussi bien *in vitro* que *in vivo*.

Le flupentixol possède une haute affinité pour les récepteurs α_1-adrénergiques en 5-HT_2 (qui est toutefois moindre que celle du chlorprotixène, des phénothiazines à dose élevée et de la clozapine), mais pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques. Il ne possède que de faibles propriétés antihistaminiques et ne bloque pas les récepteurs α_2-adrénergiques.

Le flupentixol s'est montré un neuroleptique puissant dans toutes les études comportementales de l'activité neuroleptique (blocage des récepteurs dopaminergiques). Une corrélation a été trouvée dans les modèles de tests *in vivo*, l'affinité pour les sites de fixation de la dopamine D_2 *in vitro* et les doses orales quotidiennes moyennes d'antipsychotique.
Les mouvements périoraux chez le rat sont dépendants d'une stimulation des récepteurs D_1 ou d'un blocage de la population des récepteurs D_2. Le flupentixol peut prévenir l'apparition de ces mouvements. De même, les résultats d'expériences chez le singe indiquent que l'hyperkinésie orale est plus liée à une stimulation des récepteurs D_1 et dans une moindre mesure à une hypersensibilité des récepteurs D_2. Ceci suggère que l'activation D_1 est responsable d'effets similaires chez l'homme, par exemple des dyskinésies. Pour cette raison, le blocage des récepteurs D_1 devrait constituer un avantage.

Comme la plupart des neuroleptiques, le flupentixol augmente le taux de prolactine plasmatique d'une manière dose-dépendante.

Les études pharmacologiques ont clairement démontré que la solution huileuse de flupentixol décanoate a une action neuroleptique prolongée et que la quantité de médicament nécessaire pour entretenir un certain effet sur une période prolongée, est nettement inférieure pour les préparations dépôt que l'administration journalière du flupentixol par voie orale.
Uniquement à des doses très élevées, une potentialisation très modérée et de courte durée de la durée du sommeil induit par les barbituriques a été démontrée chez la souris. De ce fait, une interférence significative avec des anesthésiques est peu probable chez des patients traités par des médicaments dépôt.

Efficacité et sécurité clinique
En usage clinique, le flupentixol décanoate est destiné au traitement d'entretien des patients psychotiques chroniques. L'effet antipsychotique augmente avec la dose. Le flupentixol décanoate n'est pas sédatif aux doses faibles à modérées (jusqu'à 100 mg/2 semaines); aux doses plus élevées, une certaine sédation non spécifique peut être attendue.
Le flupentixol décanoate est surtout d'utilité pour le traitement de patients apathiques, renfermés, dépressifs et peu motivés.
Le flupentixol décanoate permet un traitement continu, surtout pour les patients qui ne sont pas fiables en ce qui concerne la prise des médicaments oraux prescrits.
Le flupentixol décanoate prévient donc des rechutes fréquentes chez les patients qui n'ont pas une bonne adhérence au traitement oral.

Population pédiatrique
Pas de données disponibles.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
L'estérification du flupentixol par l'acide décanoïque donne une substance lipophile: l'ester décanoïque de flupentixol. Solubilisée dans de l'huile végétale et injectée par voie intramusculaire, cette substance se diffuse lentement dans le liquide interstitiel où elle subit une hydrolyse enzymatique qui libère le produit actif flupentixol.

La concentration sérique maximale de flupentixol est en général obtenue après une période de 3 à 7 jours après l'injection intramusculaire. La demi-vie est estimée à 3 semaines (ce qui traduit la libération du Depot); le taux plasmatique d'équilibre (steady state) après administration répétée, est atteint après environ 3 mois.

Distribution
Le volume de distribution apparent $(V_d)_\beta$ est d'environ 14,1 l/kg. La fixation aux protéines sériques est d'environ 99%.

Biotransformation
Le métabolisme du flupentixol suit principalement trois voies: une sulfoxydation, une N-déalkylation de la chaîne latérale, et une glucuroconjugaison. Les métabolites n'ont pas d'effet psychopharmacologique. Dans le cerveau et autres tissus, la concentration de flupentixol est plus élevée que celle de ses métabolites.

Elimination
La demi-vie biologique ($T_{½\beta}$) de flupentixol est d'environ 35 heures et la clairance sanguine moyenne (Cl_S) est $\pm$ 0,29 l/min.
Flupentixol est excrété principalement par les fèces et dans une moindre mesure par les reins. Chez l'homme, après administration de flupentixol marqué au tritium, l'excrétion par les fèces correspondait à environ 4 fois l'excrétion par les urines.
Flupentixol est sécrété dans le lait maternel chez les mères qui allaitent. Le rapport des concentrations lait/serum est d'environ 1,3.

Linéarité
La cinétique est linéaire. Les taux sériques d'équilibre de la solution injectable de flupentixol correspondant à une dose de 40 mg flupentixol décanoate toutes les 2 semaines, est d'environ 6 nmol/l.

Patients âgés
La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez les patients âgés. Toutefois, pour le dérivé thioxantène apparenté zuclopenthixol, les paramètres pharmacocinétiques sont largement indépendants de l'âge des patients.

Diminution de la fonction rénale
Sur base des caractéristiques d'élimination décrites plus haut, il peut être raisonnablement estimé qu'une diminution de la fonction rénale ne devrait pas influencer de manière notable les taux plasmatiques de la substance-mère.

Diminution de la fonction hépatique
Pas de données disponibles

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique
Une concentration plasmatique (mesurée avant l'administration d'une injection) de 1-3 ng/ml (2-8 nmol/l) et une fluctuation max/min < 2,5 sont proposés en tant que directive pour le traitement d'entretien des patients présentant une schizophrénie légère à modérée. D'un point de vue pharmacokinétique, une dose de 40 mg/2 semaines de flupentixol décanoate est équivalente à une dose orale journalière de 10 mg de flupentixol.

Population pédiatrique
Pas de données disponibles.

5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicité aigue
Le flupentixol possède une faible toxicité aigue.

Toxicité chronique
Dans les études de toxicité chroniques il n'y avait pas de résultats inquiétants en ce qui concerne l'usage thérapeutique de flupentixol.

Toxicité de reproduction
Dans les études sur la fertilité chez le rat, le flupentixol affectait légèrement les chances de grossesse chez les rats femelles. Les effets ont été observés à des doses bien supérieures à celles utilisées en clinique.

Les études de reproduction chez les souris, rats et lapins n'ont pas montré d'effets tératogènes. Des effets toxiques sur l'embryon en termes d'augmentation des pertes post-implantation / d'augmentation d'absorption ou des avortements occasionnels ont été observés chez le rat et le lapin à des doses associées à une toxicité maternelle.

Carcinogénicité
Flupentixol n'a pas de potentiel carcinogène.

Toxicité locale
La tolérance locale est bonne. Des lésions musculaires locales ont été constatées après injection de neuroleptiques en solution aqueuse. Après injection de flupentixol décanoate, solution huileuse, chez les lapins, seuls une hémorragie légère et de l'œdème ont été constatés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Triglycérides saturés à chaîne moyenne.

6.2 Incompatibilités

Ne pas mélanger le flupentixol décanoate avec d'autres préparations dépôts qui contiennent de l'huile de sésame comme véhicule, étant donné que ceci provoque des modifications drastiques dans les propriétés pharmacocinétiques des préparations concernées.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 mg/ml:
Ampoules transparentes en verre (verre du type I) de 1 ml.
Boîtes avec 1 x 1 ml, 10 x 1 ml.
100 mg/ml:
Ampoules transparentes en verre (verre du type I) de 1 ml.
Boîtes avec 1 x 1 ml et 10 x 1 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Lundbeck S.A.
Stephanie Square Centre
Avenue Louise 65/11
1050 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE :
20 mg/ml: BE015337
100 mg/ml: BE099565

LU :
20 mg/ml: 2007069353

- 1 ampoule de 1 ml: 0045484
- 10 ampoules de 1ml: 0045498

100 mg/ml: 2007069355

- 1 ampoule de 1 ml: 0045467
- 10 ampoules de 1ml: 0045470

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:

Fluanxol Depot 20 mg/ml solution pour injection : 01/04/1971
Fluanxol Depot 100 mg/ml solution pour injection : 01/02/1976

Date de dernier renouvellement : 19/01/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 11/2024
Date de mise à jour du texte: 10/2024