Fluanxol

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fluanxol 1 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 1 mg de flupentixol (équivalent à 1,168 mg dihydrochloride).

Excipients à effet notoire: lactose monohydraté, croscarmellose sodique. Voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés, ovales, légèrement biconvexes de couleur jaune marqués avec « FF ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Episodes dépressifs légers et modérés, avec ou sans composante psychosomatique.
- Schizophrénie et autres troubles psychotiques.
- Manie aiguë dans le cadre d'un trouble bipolaire

Fluanxol est indiqué chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

On s'efforcera toujours d'administrer la dose minimale effective. La posologie sera adaptée individuellement par le médecin traitant selon l'état du patient.

Adultes
Episodes dépressifs légers et modérés
Dose initiale: 1 mg par jour en une prise le matin ou 0,5 mg deux fois par jour. En cas de réponse clinique insuffisante après une semaine, la dose peut être augmentée jusqu'à 2 mg par jour. Les doses journalières dépassant les 2 mg doivent être réparties le long de la journée jusqu'à un maximum de 3 mg par jour.

Patients âgés
Les patients âgés doivent recevoir la moitié de la dose recommendée, c.à.d. 0,5 mg à 1,5 mg par jour.

Les patients répondent en général endéans les 2 à 3 jours. En l'absence d'effet après une semaine à la dose maximale, la prise de ce médicament doit être arrêtée.

Adultes
Episodes psychotiques légers à modérés
La dose sera adaptée par le médecin traitant individuellement suivant l'état du patient. En général, en début de traitement, des doses faibles seront utilisées, qui seront augmentées le plus rapidement possible jusqu'à la dose efficace optimale sur base de la réponse thérapeutique. Il est d'usage d'administrer la dose d'entretien en une seule prise le matin.
Au début, 3 - 15 mg/jour en deux à trois prises, augmentées si nécessaire, jusqu'à 40 mg/jour.

Troubles psychotiques chroniques
La dose sera établie individuellement pour chaque patient.
La dose d'entretien se situe généralement entre 5 et 20 mg par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée progressivement jusqu'à 40 mg/jour en fonction de l'état clinique du patient.
Si la dose minimale efficace pour le patient individuel est connue, le traitement oral par Fluanxol peut être remplacé par un traitement par Fluanxol Dépôt.

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

Insuffisance rénale
Le flupentixol 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
Fluanxol ne doit pas être utilisé chez l'enfant compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Mode d'administration

Les comprimés sont pris avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

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

Collapsus circulatoire, diminution de l'état de conscience quel qu'en soit la cause, (p. ex. intoxications aiguës par l'alcool, les barbituriques ou les opiacés), états comateux.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tout comme pour n'importe quel antipsychotique, 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 retard mental, et avec un abus d'opiacés et d'alcool sont surreprésentés parmi les cas fatals.

Traitement: arrêt du traitement neuroleptique. Le traitement est symptomatique par des mesures générales de soutien. L'administration de dantrolène et de bromocriptine peut s'avérer utile. Les symptômes peuvent continuer 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.

Comme tout autre neuroleptique, le flupentixol sera utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cérébrale, de convulsions, ou

d'une affection hépatique.

Le flupentixol n'est pas recommandé au-delà de 25 mg/jour pour des patients excités ou « hyperactifs », vu que ces caractéristiques peuvent encore s'aggraver suite à l'effet activant de flupentixol. Si le patient a été traité au préalable avec des tranquillisants ou des neuroleptiques sédatifs, ceux-ci doivent être arrêtés de manière progressive.

Fluanxol ne convient pas pour une dépression sévère.

Comme il a été décrit pour d'autres médicaments psychotropes, le flupentixol peut modifier les taux d'insuline et de glucose dans le sang; par conséquence 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 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 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 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 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 des 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 et des mesures préventives doivent être prises.

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 doit être utilisé avec prudence chez des patients qui montrent des facteurs de risque pour un accident vasculaire cérébral (AVC).

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

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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Combinaisons requérant des précautions d'emploi.
Le flupentixol peut accentuer l'effet sédatif de l'alcool, des barbituriques et d'autres médicaments qui provoquent une dépression 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 et des neuroleptiques augmente le risque d'effets neurotoxiques. Les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques peuvent inhiber mutuellement leur métabolisme.
Le flupentixol peut diminuer l'effet de la lévodopa et des médicaments adrénergiques.
L'association de flupentixol au métoclopramide et 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. thioridazine)
- 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) et pour lesquels il est connu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques de flupentixol, 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
Fluanxol ne sera utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice thérapeutique l'emporte sur le risque fœtal en théorie.

Les nouveau-nés de mères traitées par neuroleptiques en fin de la grossesse ou pendant l'accouchement, peuvent présenter des signes d'intoxication comme de la léthargie, des tremblements, de l'hyperexcitabilité et leur score d'Apgar est plus faible.

Les nouveau-nés qui ont été exposés aux antipsychotiques (y compris flupentixol) pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent 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, pour une dose thérapeutique, cela aura un effet sur l'enfant. La dose ingérée par l'enfant représente moins de 0,5% de la dose quotidienne ingérée par la mère par unité de poids (mg/kg). Lorsque le bénéfice clinique l'emporte, l'allaitement peut être poursuivi lors du traitement par flupentixol mais une surveillance de l'enfant, 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

Le flupentixol n'est pas sédatif aux doses faibles à modérées, 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 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 antiparkinsoniens 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 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 rare	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 de la 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

[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 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
Division Vigilance

EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles	Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax : (+33) 3 83 65 61 33
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi - Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tél. : (+352) 2478 5592
Fax: (+352) 2479 5615
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire: http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html

4.9 Surdosage

Symptômes
Somnolence, coma, troubles du mouvement, convulsions, choc, hyper- ou hypothermie.

Dans les études cliniques, la dose la plus élevée administrée en une prise était de 80 mg et des doses jusqu'à 320 mg/jour ont été administrées.

En cas de prise de 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. Après l'ingestion, un lavage gastrique doit être effectué le plus vite possible et du charbon actif peut être administré. 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

Catégorie pharmacothérapeutique: neuroleptiques (antipsychotiques), code ATC: N05AF01

Mécanisme d'action
Fluanxol est un neuroleptique appartenant au groupe des thioxanthènes. Le flupentixol est un mélange de deux isomères géométriques, le flupentixol qui est actif et le trans(E)flupentixol, en proportion approximative de 1:1.

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 fluphénazine 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 chlorprothixène, 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 péri-oraux 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.

Chez la souris, le flupentixol allonge la durée du sommeil induit par l'alcool et les barbituriques uniquement à des doses très élevées, ce qui indique un effet sédatif très faible en utilisation clinique.

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

Efficacité et sécurité clinique
En utilisation clinique, le flupentixol possède un spectre d'action large qui varie en fonction de la dose administrée.
A une posologie faible (12 mg/jour), le flupentixol a un effet antidépresseur, anxiolytique et activateur.

Aux posologies moyennes (325 mg/jour), le flupentixol est destiné au traitement des psychoses aiguës et chroniques. A ces posologies, le flupentixol n'a pratiquement aucun effet sédatif aspécifique et n'est pas approprié pour les patients présentant une agitation psychomotrice. En plus de produire une réduction significative, voire une élimination complète des symptômes principaux de la schizophrénie, comme les hallucinations, les idées délirantes et les troubles de la pensée, le flupentixol possède aussi des propriétés désinhibitrices (anti-autistiques et activatrices) et d'amélioration de l'humeur, qui le rendent particulièrement utile pour le traitement des patients apathiques, renfermés, déprimés et peu motivés.

L'effet antipsychotique augmente avec la posologie; de plus, une certaine sédation peut être attendue. Le flupentixol possède un effet anxiolytique marqué pour l'ensemble des posologies, et même lors du traitement à haute dose, l'élévation de l'humeur et les effets désinhibiteurs sont maintenus. Le traitement à haute dose n'augmente pas la fréquence des symptômes extrapyramidaux.

Population pédiatrique
Pas de données disponibles.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les données ci-après concernent l'isomère actif cis(Z).

Absorption
La concentration plasmatique maximale est obtenue 4 à 5 heures après l'administration orale. La biodisponibilité après administration orale est de 40%.

Distribution
Le volume de distribution apparent $(V_d)_\beta$ est de ± 14,1 l/kg et la fixation aux protéines sériques est ± 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'effets psychopharmacologiques. Dans le cerveau et autres tissus, la concentration de flupentixol est plus élevée que celle de ses métabolites.

Elimination
La demi-vie biologique ($T_{½\beta}$) est d'environ 35 heures et la clairance sanguine moyenne (CL_s) est d'environ 0,29 l/min.
Le 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.

Le flupentixol est sécrété en faibles quantités dans le lait maternel chez les mères qui allaitent. Le rapport des concentrations lait/sérum est d'environ 1,3.

Linéarité
La cinétique est linéaire. Les taux plasmatiques d'équilibre (*steady state*) sont atteints après environ 7 jours. Le taux moyen minimum en état d'équilibre correspondant à 5 mg de flupentixol par voie orale une fois par jour était d'environ 1,7 ng/ml (3,9 nmol/l).

Patients âgés
La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez les patients âgés. Toutefois, pour le dérivé thioxanthène 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 sériques de la substance-mère.

Diminution de la fonction hépatique
Pas de données disponibles.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique
Une concentration plasmatique minimum (mesurée avant l'administration d'une dose) de 1-3 ng/ml (2-8 nmol/l) est recommandée en tant que directive pour le traitement d'entretien des patients présentant une schizophrénie légère à modérée.

Population pédiatrique
Pas de données disponibles.

5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicité aiguë
Le flupentixol possède une faible toxicité aiguë.

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
Le flupentixol n'a pas de potentiel carcinogène.

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 85F38027 jaune (consiste en: alcool polyvynilique hydrolysé, macrogol/PEG 3350, oxyde de fer jaune (E172), talc, dioxyde de titane (E171)); macrogol/PEG 6000.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

50 comprimés: pilulier en polyéthylène haute densité dans une boîte en carton.

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. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE015601

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

Date de première autorisation : 01/05/1970
Date de dernier renouvellement : 19/01/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 08/2020
Date de mise à jour du texte: 07/2020