

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Deanxit 10 mg/0,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg melitracen (als hydrochloride) en 0,5 mg flupentixol (als dihydrochloride).

Hulpstof met bekend effect:
Lactosemonohydraat. Zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ronde, biconvexe, violet-roze filmomhulde tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van lichte tot matige depressieve episode, met of zonder psychosomatische ziekte.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De gebruikelijke dosis is 1 tablet 1 tot 2 maal per dag; toegediend 's morgens na het ontbijt en/of 's middags na de maaltijd.

Oudere patiënten

1 tablet 's morgens. In ernstige gevallen 1 tablet 's morgens en 1 's middags.

Onderhoudsdosis: gewoonlijk 1 tablet 's morgens.

In geval van insomnia of ernstige rusteloosheid, wordt in de acute fase een bijkomende behandeling met een sedativum aanbevolen.

Pediatische patiënten

Deanxit wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten, vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

Deanxit mag in de gebruikelijke dosis worden toegediend aan patiënten met verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

Deanxit mag in de gebruikelijke dosis worden toegediend aan patiënten met verminderde leverfunctie.

Wijze van toediening

De tabletten worden met water ingeslikt.

Aangezien Deanxit een antipsychoticum bevat, moet het nut van het verderzetten van de behandeling op regelmatige tijdstippen worden afgewogen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Circulatoire collaps.
- De vroege herstelperiode na een myocardinfarct.
- Iedere vorm van hartblok, hartritmestoornis of coronaire insufficiëntie.
- Deanxit is tegenaangewezen bij patiënten met een onderdrukking van het centrale zenuwstelsel (bv. acute intoxicaties met alcohol, barbituraten of opiaten), coma, feochromocytoom en bloeddyscrasie.
- Gelijktijdig gebruik van Deanxit met MAO's (monoamine oxidase inhibitoren) kan het serotoninesyndroom uitlokken en moet bijgevolg vermeden worden (zie rubriek 4.5). De behandeling met Deanxit mag pas opgestart worden 14 dagen na het stopzetten van de behandeling met MAO-remmers. Behandeling met MAO-remmers mag pas worden opgestart 14 dagen na het stopzetten van Deanxit.
- Onbehandeld kamerhoekblokglaucoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Deanxit mag niet gelijktijdig met MAO inhibitoren toegediend worden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

In geval van voorafgaand gebruik van een MAO-remmer zal een minimum wachttijd van 14 dagen worden in acht genomen alvorens Deanxit toe te dienen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een positieve (familiale) anamnese van convulsies of epilepsie, omdat Deanxit de kans op het optreden van convulsies dan vergroot. Daardoor kan het nodig zijn om de dosering van de anti-epileptische behandeling aan te passen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige cardiovasculaire, nier- of leveraandoeningen en bij patiënten met hyperthyreoïdie of behandeld met schildklierhormonen.

Omwille van het mogelijks anticholinerg effect is voorzichtigheid geboden in geval van glaucoom, antecedenten van prostaathypertrofie en urinaire retentie.

Zoals reeds beschreven voor andere psychotrope stoffen kan Deanxit de glucose- en insulinetolerantie wijzigen. Hierdoor kan een aanpassing van de antidiabetische therapie noodzakelijk zijn.

Toediening van anesthetica gedurende een behandeling met tri/tetracyclische antidepressiva kan het risico op het optreden van ritmestoornissen en hypotensie verhogen. Indien mogelijk is het aan te raden de behandeling met Deanxit te stoppen enkele dagen voor een geplande ingreep. In geval

van een dringende ingreep dient de anesthesist te worden ingelicht dat de patiënt behandeld wordt met Deanxit.

Bij patiënten met een ondiepe voorste oogkamer en een nauwe ooghoek kan, ten gevolge van de mydriase, een aanval van acuut glaucoom optreden.

Omwille van het stimulerend effect wordt Deanxit niet aanbevolen bij geagiteerde en prikkelbare patiënten.

Omwille van het dopamine-antagonisme van flupentixol bestaat er een risico op parkinsonisme of verergering van reeds bestaande ziekte van Parkinson.

Extrapyramidale symptomen werden gerapporteerd. In de meeste gevallen kunnen deze bijwerkingen voldoende gecontroleerd worden door het reduceren van de dosering en/of het gebruik van antiparkinsonmiddelen. Het routinematig profylactisch gebruik van antiparkinsonmiddelen is niet aanbevolen. Antiparkinsonmiddelen verlichten tardieve dyskinesie niet en kunnen dit mogelijks verergeren. Reduceren van de dosering of, indien mogelijk, het stoppen van de Deanxit therapie wordt aanbevolen.

Deanxit kan het sedatieve effect van alcohol, barbituraten en van andere geneesmiddelen die onderdrukking van het centraal zenuwstelsel veroorzaken (o.a. sedativa) versterken.

Zoals met andere geneesmiddelen die behoren tot de therapeutische klasse van de antipsychotica, kan Deanxit QT-verlenging veroorzaken. Aanhoudende QT-interval verlenging kan het risico op maligne aritmieën verhogen. Om die reden moet flupentixol met voorzichtigheid worden gebruikt bij personen met bijkomende risicofactoren (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie of genetische aanleg) en bij patiënten met een voorgeschiedenis van een cardiovasculaire stoornis, bv. QT-verlenging, significante bradycardie (< 50 slagen per minuut), een recent acuut myocardinfarct, ongecompenseerd hartfalen of cardiale aritmieën. Gelijktijdige behandeling met andere antipsychotica moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Veneuze trombo-embolie (VTE)

Gevalen van veneuze trombo-embolie (VTE) werden gerapporteerd met antipsychotische geneesmiddelen. Omdat patiënten behandeld met antipsychotische geneesmiddelen vaak risicofactoren van VTE vertonen, moeten voor en tijdens de behandeling met Deanxit alle mogelijke risicofactoren gekend zijn en moeten preventieve maatregelen genomen worden.

Verhoogde mortaliteit bij oudere patiënten met dementie

Gegevens van 2 grote observationele studies hebben aangetoond dat oudere patiënten met dementie die behandeld worden met antipsychotica een klein verhoogd risico vertonen op overlijden in vergelijking met patiënten die niet werden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens om de juiste grootteorde van dit risico te schatten. De oorzaak van dit verhoogd risico is niet gekend. Deanxit is niet geregistreerd voor de behandeling van dementie-gerelateerde gedragsstoornissen.

In gerandomiseerde placebo gecontroleerde klinische studies bij een populatie van patiënten met dementie werd een drie maal hoger risico op cerebrovasculaire bijwerkingen waargenomen met sommige atypische antipsychotica. Het mechanisme voor dit verhoogde risico is ongekend. Een verhoogd risico met andere antipsychotica of in andere patiëntenpopulaties kan niet uitgesloten worden. Deanxit moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een cerebraal vasculair accident (CVA).

Pediatrie patiënten

Tricyclische antidepressiva (TCA's) zullen niet worden gebruikt voor de behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar. Studies in depressie bij deze leeftijdsgroep toonden geen therapeutische voordelen voor de klasse van TCA's. Tijdens klinische studies werden zelfmoord-gerelateerd gedrag (zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (vooral agressie, opstandig gedrag en woede) frequenter vastgesteld bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij diegene onder placebo. Bovendien worden TCA's geassocieerd met een risico op cardiovasculaire bijwerkingen in alle leeftijdsgroepen. Er bestaan geen gegevens over de veiligheid op lange termijn bij kinderen en adolescenten betreffende de groei, botrijping en de cognitieve ontwikkeling en gedragsontwikkeling.

Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering

Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico van zelfmoordgedachten, zelfverwonding en zelfmoord (zelfmoord-gerelateerde gedragingen). Het risico blijft aanhouden tot een significante remissie optreedt. Gezien het mogelijk is dat tijdens de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, zouden patiënten van nabij moeten gevolgd worden totdat er zulke verbetering optreedt. Uit de algemene klinische ervaring blijkt dat risico van zelfmoord kan toenemen tijdens het vroege stadium van herstel.

Het is geweten voor patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoord-gerelateerde gebeurtenissen, of deze met een significante mate van zelfmoordideatie voor het starten van behandeling, dat zij een hoger risico lopen op zelfmoordgedachten en zelfmoordpogingen, en zouden daarom zorgvuldig moeten opgevolgd worden tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij patiënten met psychiatrische aandoeningen toonde een verhoogd risico op zelfmoordgedrag aan, vergeleken met placebo, bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Nauw toezicht op patiënten, en meer bepaald deze met een hoog risico, dient te gebeuren tijdens de behandeling, vooral in de vroege fase en daaropvolgende dosisverhogingen. Patiënten (en de verzorgers van deze patiënten) moeten geïnformeerd worden over de behoefte voor het opvolgen van klinische verergering, zelfmoordgedrag en gedachten en ongewone veranderingen in het gedrag en moeten onmiddellijk medische advies zoeken indien deze symptomen zich voordoen.

Excipiënten

De tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die tegenaangewezen zijn

De aanwezigheid van een tricyclisch antidepressivum sluit het gelijktijdig toedienen van een MAO-remmer uit (zie rubriek 4.3). De behandeling met Deanxit mag pas opgestart worden 14 dagen na het stopzetten van de behandeling met MAO-remmers. Behandeling met MAO-remmers mag pas worden opgestart 14 dagen na het stopzetten van Deanxit.

Combinaties die niet aan te raden zijn

Sympathicomimetica: de farmacodynamische werking van sympathicomimetica kan door Deanxit worden versterkt, bv. de cardiovasculaire effecten van adrenaline, efedrine, isoprenaline, noradrenaline, fenylefrine en fenylpropranolamine (actieve bestanddelen van lokale en systemische anesthetica en nasale decongestiva).

Anticholinergica: kunnen het bestaande anticholinerg effect van Deanxit versterken. Tricyclische antidepressiva kunnen het effect van deze geneesmiddelen ter hoogte van het oog, het centraal zenuwstelsel, het darmstelsel en de blaas versterken. Het gelijktijdig toedienen ervan moet vermeden worden omwille van een verhoogd risico van paralytisch ileus, hyperpyrexie, ...

Combinaties die voorzichtigheid in gebruik vergen

Centraal zenuwstelsel (CZS) depressoren: het gelijktijdig gebruik van twee of meer CZS depressoren kan sufheid versterken en alertheid verminderen. Deze middelen zijn o.a alcohol (zelfs in kleine hoeveelheden), antidepressiva, anti-emetica, anti-epileptica, antihistaminica, antipsychotica, anxiolytica, barbituraten, hypnotica, opioïde analgetica, en spierrelaxantia. Dit verhoogt het risico op ongelukken tijdens het rijden of het bedienen van mogelijk gevaarlijke machines.

Tricyclische antidepressiva worden in de lever gemetaboliseerd door het cytochroom P450 iso-enzym CYP2D6. CYP2D6 is polymorf in de populatie. Het CYP2D6 iso-enzym kan geremd worden door verschillende psychotrope en andere geneesmiddelen, bv. neuroleptica, serotonineheropnameremmers behalve citalopram die een zeer zwakke inhibitor is, bètablokkers, bupropion en de recentere antiaritmica. Deze geneesmiddelen kunnen een belangrijke remming van het metabolisme van tricyclische antidepressiva veroorzaken en dus een uitgesproken stijging van de plasmaconcentraties.

Flupentixol kan het effect van levodopa, dopamine-agonisten en adrenerge geneesmiddelen verminderen.

Gelijktijdig gebruik van neuroleptica en lithium verhoogt het risico op ernstige extrapyramidale symptomen of neurotoxiciteit. Verder kan het gelijktijdig gebruik met metoclopramide het risico op extrapyramidale symptomen verhogen.

Neuroleptica kunnen het effect van antihypertensiva verhogen of verminderen: Deanxit kan het risico van hypotensie verhogen bij personen die antihypertensiva gebruiken. Anderzijds kunnen tricyclische antidepressiva het antihypertensief effect van clonidine, moxonidine en methyl-dopa verminderen, resulterend in een hypertensieve crisis.

Methylfenidaat kan de plasmaconcentraties van tricyclische antidepressiva verhogen.

Verlenging van het QT-interval gerelateerd aan een antipsychotische behandeling kan verergeren door het gelijktijdig toedienen van andere geneesmiddelen, waarvan gekend is dat zij significant het QT-interval verlengen.

Het gelijktijdig toedienen van dit soort geneesmiddelen moet worden vermeden. Betrokken klassen van geneesmiddelen zijn onder meer:

- Klass Ia and III antiaritmica (bv. quinidine, amiodarone, sotalol)
- Sommige antipsychotica (bv. thioridazine)
- Sommige macroliden (bv. erythromycine)
- Sommige quinolone antibiotica (bv. moxifloxacin)

Deze lijst is niet volledig en andere specifieke geneesmiddelen die gekend zijn om hun significante QT-interval verlenging (bv. lithium), moeten worden vermeden.

Deanxit moet met voorzichtigheid worden gebruikt met geneesmiddelen waarvan gekend is dat ze de elektrolytenbalans verstoren zoals de thiazide-diuretica (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie), of bradycardie veroorzaken en met geneesmiddelen waarvan gekend is dat ze de plasmaconcentratie van flupentixol verhogen, daar deze het risico op QT-verlenging en maligne aritmieën kunnen doen toenemen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva en serotoninerge middelen kan resulteren in het serotoninesyndroom.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Deanxit zal slechts worden toegediend tijdens de zwangerschap wanneer het therapeutisch voordeel voor de patiënt groter is dan het theoretische risico voor de foetus.

Wegens het risico op neonataal withdrawal symptoom is het aanbevolen om de Deanxit behandeling ongeveer 14 dagen voor de bevalling te stoppen door de dosis af te bouwen.

Pasgeborenen die aan antipsychotica (waaronder Deanxit) werden blootgesteld tijdens het derde trimester van de zwangerschap lopen het risico op bijwerkingen waaronder extrapyramidale symptomen en/of ontweningsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en duur na de bevalling. Onrust, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood en voedingsstoornissen werden gerapporteerd. Bijgevolg dienen pasgeborenen nauwgezet te worden opgevolgd.

Onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Flupentixol werd aangetroffen in lage concentraties in de moedermelk. Het is onbekend of melitracen wordt uitgescheiden in de moedermelk. Aangenomen wordt dat melitracen in lage concentraties zal worden teruggevonden in de moedermelk. Een beslissing moet genomen worden aangaande het al dan niet verderzetten of stopzetten van borstvoeding of het al dan niet verderzetten of stopzetten van de therapie met Deanxit rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van Deanxit therapie voor de moeder. Als borstvoeding wordt verdergezet, is observatie van het kind aanbevolen, voornamelijk tijdens de eerste 4 weken na de geboorte.

Vruchtbaarheid

Erectiele disfunctie werd gerapporteerd bij de mens. Deze bijwerking kan een negatieve impact hebben op de seksuele activiteit en vruchtbaarheid bij de man. Indien een klinisch significant erectiele disfunctie wordt waargenomen, moet een dosisreductie (indien mogelijk) of een stopzetting van inname worden overwogen.

Het effect is reversibel bij stopzetting van de medicatie.

In preklinische fertiliteitsstudies bij ratten, waar flupentixol en melitracen afzonderlijk werden toegediend, werden lichte effecten op fertiliteit vastgesteld (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Deanxit is niet sederend in de aanbevolen dosering. Echter, patiënten die psychotrope geneesmiddelen gebruiken, kunnen problemen hebben met algemene aandacht en concentratie. Vandaar dat voorzichtigheid aangeraden is bij het besturen van voertuigen of het gebruik van machines, vooral bij het begin van de Deanxit behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Aangezien Deanxit een antipsychoticum bevat, moet de noodzaak tot voortzetten van de behandeling op regelmatige tijdstippen worden geëvalueerd.

De tabel hieronder beschrijft de bijwerkingen geïnclassificeerd volgens systeem-orgaanklassen en frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem orgaanklasse	Frequentie	Voorkeurstern
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Gewichtstoename
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Trombocytopenie, leucopenie, agranulocytose
Psychische stoornissen	Vaak	Slapeloosheid, agitatie, rusteloosheid
	Soms	Nachtmerries, angst, verwardheid
	Niet bekend	Zelfmoordideatie en zelfmoordgedrag*
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Slaperigheid, akathisie
	Vaak	Duizeligheid met of zonder orthostatische hypotensie, tremor
	Soms	Parkinsonisme, verergering van Parkinson, tardieve dyskinesie, extrapyramidale stoornissen
	Zeer zelden	Maligne neuroleptisch syndroom
Oogaandoeningen	Vaak	Accommodatiestoornissen, troebel zicht
Hartaandoeningen	Vaak	Electrocardiogram verlengd QT-interval
	Soms	Tachycardie, aritmie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Droge mond, constipatie
	Zelden	Nausea, dyspepsie
Lever- en galaandoeningen	Soms	Verstoorde leverfunctietesten
	Zeer zelden	Cholestase/geelzucht, leveraandoeningen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Uitslag, alopecie
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Soms	Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Urineretentie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Niet bekend	Ontwenningverschijnselen bij pasgeborenen (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Erectiele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Soms	Asthenie

*Gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag werden gerapporteerd gedurende behandeling met Deanxit of kort na de onderbreking van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Gevallen van veneuze trombo-embolie, inclusief gevallen van pulmonair embolisme en diep veneuze trombose werden gerapporteerd met antipsychotica – frequentie niet bekend.

Post marketing rapporten

Maligne neurolepticasyndroom (MNS) werd gerapporteerd. MNS is een zeldzame, maar ernstige bijwerking van neuroleptica in het algemeen. Het wordt gekenmerkt door ernstige neurologische en neurovegetatieve tekens, gepaard gaande met een hyperthermie die snel oploopt tot 40° à 41°C, spierrigiditeit, speekselvloed en hevig zweeten.

Een onwelvoelen met angst, slikstoornissen en pulmonaire symptomen (dyspneu, polypneu en tekenen van ademhalingsobstructie). Indien deze symptomen gediagnosticeerd worden, moet de neuroleptische medicatie gestopt worden en een symptomatische behandeling van de neurovegetatieve en metabolische symptomen moet snel opgestart worden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met dodelijke afloop bekend met Deanxit. Bij één geval van inname van 100 tabletten Deanxit was de afloop niet fataal.

Symptomen

In geval van overdosering zijn het vooral de intoxicatiesymptomen van melitracen die overheersen. Binnen de eerste uren na een massieve inname (meer dan 1 g melitracen) worden vooral waargenomen: slaperigheid of excitatie, soms hallucinaties.

Anticholinergische effecten zijn: mydriase, tachycardie, urineretentie, droge mond, en een vermindering van het darmperistaltisme.

De symptomen door overdosering van flupentixol zijn vooral extrapiramidale symptomen maar worden met Deanxit zelden gezien.

Behandeling

De behandeling van de symptomen van een overdosering met Deanxit gebeurt als volgt: maagspoeling en toedienen van actieve kool. Algemene maatregelen om indien nodig de hart- en ademhalingsfuncties te ondersteunen. Epinefrine (adrenaline) zal aan deze patiënten niet worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: tricyclisch antidepressivum met een neurolepticum, ATC-code: N06CA02.

Deanxit is een combinatie van een tricyclisch antidepressivum, melitracen en een neurolepticum, flupentixol.

Melitracen heeft de farmacologische eigenschappen van de tricyclische antidepressiva.

Flupentixol is een neurolepticum met een breed werkingsspectrum en waarvan het effect afhankelijk is van de gebruikte dosis. In lage dosering (0,5 mg à 1 mg per inname) werkt het angstwerend en heeft het ook een activerend en stimulerend effect op de stemming.

Deze twee psychotrope stoffen in lage dosis gecombineerd verbeteren verschillende psychische aandoeningen gekenmerkt door een depressieve symptomatologie.

Psychotherapie blijft mogelijk en deze mogelijkheid wordt bevorderd door Deanxit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Flupentixol

Flupentixol is een samenstelling van twee geometrische isomeren, het actieve cis(Z)-flupentixol en het trans(E)-flupentixol, in een verhouding van ongeveer 1:1.

Absorptie

Flupentixol: de maximale serumspiegels na orale inname worden bereikt na 12 uur. De orale beschikbaarheid is ongeveer 40%.

Melitracen: de maximale serumspiegels na orale inname worden bereikt na ongeveer 5 uur. De orale biologische beschikbaarheid is ongekend.

Distributie

Flupentixol: het schijnbaar verdelingsvolume (V_d) $_{\beta}$ is ongeveer 14,1 l/kg. De plasma proteïnebinding is ongeveer 99%.

Melitracen: het schijnbaar verdelingsvolume (V_d) $_{\beta}$ is niet gekend. De plasma proteïnebinding is ongeveer 89%.

Biotransformatie

Flupentixol: het metabolisme van flupentixol volgt voornamelijk 3 wegen: een sulfoxydatie, een N-dealkylering van de laterale keten en een glucuronidering. De metabolieten bezitten geen psychofarmacologische activiteit. Flupentixol bevindt zich in hogere mate in de hersenen en in andere weefsels dan de metabolieten.

Melitracen: het metabolisme van melitracen gebeurt hoofdzakelijk door demethylatie en hydroxylatie. De voornaamste actieve metaboliet is het secundaire amine, litraceen.

Eliminatie

Flupentixol: de eliminatie halfwaardetijd ($T_{1/2\beta}$) is ongeveer 61 uur en de gemiddelde plasmaklaring (CL_s) is ongeveer 0,29 l/min. Flupentixol wordt voornamelijk uitgescheiden via de faeces maar ook in enige mate via de urine. Bij de mens, na toediening van tritium gemerkte flupentixol, was de uitscheiding via de faeces gelijk aan 4 maal de uitscheiding via de urine. Bij moeders die borstvoeding geven wordt flupentixol in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. De verhouding tussen de concentraties in de melk en in het serum is gemiddeld 1,3.

Melitracen: de eliminatie halfwaardetijd ($T_{1/2\beta}$) is ongeveer 62 uur en de gemiddelde plasmaklaring (CL_s) is niet gekend. Bij de rat wordt melitracen voornamelijk uitgescheiden via de faeces, maar ook in mindere mate via de urine. Het aangetoonde excretiepatroon via de faeces is ongeveer 2,5 maal de uitscheiding via de urine. De uitscheiding via de moedermelk is niet gekend. De combinatie van beide producten heeft geen invloed op de farmacokinetische parameters van ieder product afzonderlijk.

Lineariteit

Flupentixol: de kinetiek heeft een lineair verloop. Steady state plasmawaarden worden bereikt in ongeveer 7 dagen.

Gemiddeld steady state gehalte overeenkomstig 5 mg flupentixol éénmaal per dag was ongeveer 1,7 ng/ml (3,9 nmol/l).

Oudere patiënten

Flupentixol: de farmacokinetiek werd niet onderzocht bij oudere patiënten. Echter, voor het gelijkaardige thioxantheen-derivaat, zuclopenthixol, waren de farmacokinetische parameters sterk onafhankelijk van de leeftijd van de patiënt.

Melitracen: geen gegevens beschikbaar.

Verminderde leverfunctie

Geen gegevens beschikbaar.

Verminderde nierfunctie

Flupentixol: gebaseerd op bovenstaande kenmerken voor eliminatie, is het redelijk aan te nemen dat verminderde nierfunctie waarschijnlijk niet veel invloed heeft op de serumspiegels van de moederstof.

Melitracen: geen gegevens beschikbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen gebaseerd op conventionele herhaalde dosis toxiciteitsstudies.

Combinatie van flupentixol en melitracen veroorzaakte geen belangrijke misvormingen of had geen invloed op de zwangerschap en de embryofetale ontwikkeling bij ratten of konijnen. Bij muizen werd melitracen geassocieerd met lager foetaal lichaamsgewicht, maar geen belangrijke misvormingen werden gezien.

Er werd geen effect van melitracen gezien op bevalling of postnatale ontwikkeling bij muizen of ratten.

In preklinische fertiliteitsstudies bij ratten, waar flupentixol en melitracen afzonderlijk werden toegediend, werden lichte effecten op fertiliteit vastgesteld. Flupentixol verminderde in lichte mate de kans op zwangerschap bij ratten, terwijl melitracen de fertiliteit en vruchtbaarheid van mannelijke ratten verminderde. Deze effecten werden waargenomen bij doseringen hoger dan deze toegepast gedurende klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern: betadex, lactosemonohydraat, maïszetmeel, hydroxypropylcellulose, microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, talk, gehydrogeneerde plantaardige olie, magnesiumstearaat.

Tabletomhulling: Opadry II roze 85F34124 (bestaande uit: gedeeltelijk gehydrolyseerde polyvinylalcohol, macrogol/PEG 3350, talk, titaandioxide (E171), erythrosine (E127), indigokarmijn (E132)), macrogol/PEG 6000.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorschijnende blisterverpakking met 30 filmomhulde tabletten in kartonnen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lundbeck n.v.
Stephanie Square Centre
Louizalaan 65/11
1050 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE015495

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 augustus 1971
Datum van laatste verlenging: 14 april 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2024
Datum van herziening van de tekst: 09/2024