1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluanxol 1 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg flupentixol (als 1,168 mg flupentixoldihydrochloride)

Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat, natriumcroscarmellose. Zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ovale, licht biconvexe, gele filmomhulde tabletten met de markering “FF”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Lichte en matige depressieve episodes, met of zonder psychosomatisch syndroom.
- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen
- Acute manie in het kader van een bipolaire stoornis

Fluanxol is geïndiceerd bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Men streeft steeds na de minimaal werkzame dosis toe te dienen. De dosering moet door de behandelende arts individueel worden aangepast aan de toestand van de patiënt.

Volwassenen
Lichte en matige depressieve episodes
Begindosis: 1 mg per dag éénmaal 's morgens of 0,5 mg tweemaal per dag. Na één week mag de dosis worden verhoogd tot 2 mg per dag indien de klinische respons onvoldoende is. Dagelijkse doses van meer dan 2 mg moeten worden verdeeld over de dag tot een maximum van 3 mg per dag.

Ouderen
Ouderen moeten de helft van de aanbevolen dosis krijgen i.e 0,5mg-1,5mg per dag.

Patiënten tonen vaak een respons binnen de 2 à 3 dagen. Indien men geen effect ziet na één week van de maximum dosis moet dit geneesmiddel worden gestopt.

Volwassenen
Lichte tot matige psychotische episodes
De dosis moet door de behandelende arts individueel aan de toestand van de patiënt worden aangepast. Over het algemeen moeten bij aanvang kleine doses gebruikt worden die zo snel mogelijk worden verhoogd tot de optimaal werkzame dosis op basis van de therapeutische respons. Gebruikelijk is de onderhoudsbehandeling als éénmalige dosis 's morgens toe te dienen.
Bij aanvang, 3 – 15 mg/dag verdeeld over twee of drie innamen, verhoogd, indien nodig, tot 40 mg/dag.

Chronisch psychotische stoornissen
De dosis zal voor elke patiënt individueel worden bepaald.
De onderhoudsdosis ligt meestal tussen 5 en 20 mg per dag. Indien nodig kan de dosis geleidelijk worden verhoogd tot 40 mg/dag in functie van de klinische toestand van de patiënt. De orale behandeling met Fluanxol mag vervangen worden door een behandeling met Fluanxol Depot indien de minimale werkzame dosis voor de individuele patiënt bekend is.

Ouderen
Ouderen moeten gewoonlijk een zo laag mogelijke dosis krijgen.

Verminderde nierfunctie
Flupentixol mag in de gebruikelijke doses gegeven worden aan patiënten met verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie
Voorzichtig doseren en indien mogelijk wordt een gehaltebepaling in het bloed aangeraden.

Pediatrische patiënten
Fluanxol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

De tabletten worden met water ingeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Circulatoire collaps, verminderd bewustzijn ongeacht de oorzaak (bv. acute intoxicaties met alcohol, barbituraten of opiaten), coma.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Met eender welk antipsychoticum bestaat de mogelijkheid een maligne neuroleptisch syndroom te ontwikkelen met als symptomen: hyperthermie, spierstijfheid, labiel bewustzijn, onstabiel functioneren van het autonome zenuwstelsel. Dit risico is evenwel groter met meer krachtige neuroleptica. Patiënten met een vooraf bestaande herseninsufficiëntie, met mentale achterstand en met opiaten- en alcoholmisbruik zijn oververtegenwoordigd onder de fatale gevallen.

Behandeling: de behandeling met neuroleptica stoppen. De behandeling is symptomatisch en betreft algemeen ondersteunende maatregelen. Het toedienen van dantroleen en bromocriptine kan nuttig zijn. Na het stoppen met de orale neuroleptica kunnen de symptomen nog een week of langer aanhouden; zelfs nog iets langer wanneer geassocieerd met de depot-vormen van het geneesmiddel.

Zoals de andere neuroleptica moet flupentixol met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met herseninsufficiëntie, convulsies of met een uitgesproken leveraandoening.

Flupentixol is niet aanbevolen aan doses van meer dan 25 mg/dag voor geëxciteerde of “overactieve” patiënten, daar het activerende effect van flupentixol deze karakteristieken nog kan verergeren. Mocht de patiënt voordien behandeld zijn met kalmeermiddelen of met sedatieve neuroleptica, dan moeten deze geleidelijk worden afgebouwd.

Fluanxol is niet geschikt bij ernstige depressie.

Zoals beschreven met andere psychotrope geneesmiddelen kan flupentixol de insuline- en glucosewaarden in het bloed wijzigen, waardoor de antidiabetestherapie bij diabetici dient te worden aangepast.

Bij langetermijnbehandelingen, vooral aan hoge doses, is het aan te raden de patiënt van nabij te volgen en periodiek te evalueren met het oog op het verlagen van de onderhoudsdosis.

Zoals met andere geneesmiddelen die behoren tot de therapeutische klasse van de antipsychotica kan flupentixol QT-verlenging veroorzaken. Aanhoudende QT-interval verlengingen kunnen het risico op maligne aritmieën verhogen. Om die reden moet flupentixol met voorzichtigheid worden gebruikt bij vatbare personen (hypokaliëmie, hypomagnesie 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.
Daarnaast dient flupentixol met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging. Gelijktijdige behandeling met andere antipsychotica moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering
Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten, zelfverminking en zelfmoord (aan zelfmoord gerelateerde voorvallen). Dit risico blijft voortbestaan tot een significante remissie optreedt. Gezien de kans bestaat dat tijdens de eerste weken behandeling of langer er geen verbetering merkbaar is, moeten patiënten van nabij worden opgevolgd totdat een verbetering wel optreedt. Algemeen wordt klinisch ervaren dat het risico van zelfmoord kan verhogen in de beginfase van het herstel.

Andere psychische aandoeningen waarvoor Fluanxol wordt voorgeschreven, kunnen eveneens gepaard gaan met een toegenomen risico op zelfmoordgerelateerde voorvallen. Bovendien kan een comorbiditeit bestaan tussen deze aandoeningen en een depressieve stoornis. Daarom moeten dezelfde voorzorgsmaatregelen die gelden voor patiënten met depressieve stoornis ook in acht worden genomen voor patiënten met andere psychische stoornissen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoordgerelateerde voorvallen, of deze die een significante graad van zelfmoordideeën vertonen voor het starten van de behandeling, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van zelfmoordgedachten of –pogingen en deze moeten daarom nauwlettend worden opgevolgd tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressieve geneesmiddelen bij volwassenen met psychiatrische aandoeningen toonde een toegenomen risico op zelfmoordgedrag bij inname van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar. Deze patiënten en in het bijzonder deze met een hoog risico moeten tijdens de behandeling van nabij worden opgevolgd en dit vooral in de beginfase van de behandeling alsook na dosisaanpassingen.
Patiënten (en hun mantelzorgers) moeten attent worden gemaakt op de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, zelfmoordgedrag of –gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medische hulp in te roepen mochten deze symptomen optreden.

Enkele gevallen van veneuze thrombo-embolie (VTE) werden gemeld na het gebruik van antipsychotica. Vermits patiënten die worden behandeld met antipsychotica vaak verworven risicofactoren voor VTE vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE te worden geïdentificeerd voor en tijdens de behandeling met Fluanxol en preventieve maatregelen te worden getroffen.

Ouderen

Cerebrovasculair
In gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studies bij een populatie van patiënten met dementie werd een drievoudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen waargenomen met sommige atypische antipsychotica. Het mechanisme voor dit verhoogde risico is ongekend. Met andere antipsychotica of in andere patiëntenpopulaties kan een verhoogd risico niet uitgesloten worden. Flupentixol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een cerebraal vasculair accident (CVA).

Verhoogd sterftecijfer bij ouderen met dementia.
Gegevens uit twee grootschalige observationele studies wijzen op een licht verhoogd sterfterisico bij ouderen met dementie die behandeld worden met antipsychotica in vergelijking met ouderen die geen behandeling volgen. Momenteel zijn er onvoldoende gegevens om een nauwkeurige schatting te maken van de precieze omvang van het risico. De oorzaak van het verhoogd risico is nog onbekend.

Fluanxol is niet goedgekeurd voor de behandeling van aan dementie gerelateerde gedragsstoornissen.

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.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die voorzichtigheid bij gebruik vergen.
Flupentixol kan het sedatieve effect van alcohol, barbituraten en van andere geneesmiddelen die onderdrukking van het centraal zenuwstelsel veroorzaken, versterken.

Neuroleptica kunnen het bloeddrukverlagend effect van antihypertensiva versterken of tegenwerken; het antihypertensief effect van guanfacine en van gelijkaardig werkende substanties wordt tegengewerkt.
Gelijktijdig gebruik van neuroleptica en lithium verhoogt het risico op neurotoxiciteit. Tricyclische antidepressiva en neuroleptica kunnen elkaars metabolisme remmen.
Flupentixol kan het effect van levodopa en van adrenerge geneesmiddelen verminderen.
Gelijktijdig gebruik van metoclopramide en piperazine verhoogt het risico op een extrapiramidale stoornis.

In verband met antipsychotische behandeling kan verlenging van het QT-interval 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:
- Klasse Ia en III antiaritmica (vb. quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide)
- Sommige antipsychotica (vb. thioridazine)
- Sommige macroliden (vb. erythromycine)
- Sommige antihistaminica (vb. terfenadine, astemizole)
- Sommige quinolone antibiotica (vb. gatifloxacine, moxifloxacine)

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

Flupentixol moet met voorzichtigheid worden gebruikt met geneesmiddelen waarvan gekend is dat ze de electrolytenbalans verstoren zoals de thiaziden-diuretica (hypokaliëmie) 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).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Pasgeborenen van moeders die met neuroleptica behandeld werden op het einde van de zwangerschap of tijdens de bevalling, kunnen tekenen vertonen van intoxicatie, zoals lethargie, tremor en hyperexcitabiliteit, en hebben een lagere Apgar score.

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

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

Borstvoeding
Gezien de lage concentraties flupentixol teruggevonden in de moedermelk is het onwaarschijnlijk dat, bij therapeutische dosis, dit een invloed heeft op het kind. De dosis opgenomen door het kind is minder dan 0,5% van de door de moeder ingenomen dosis per gewichtseenheid (mg/kg). Indien het klinisch belang primeert, mag borstvoeding voortgezet worden tijdens de flupentixol therapie, maar observatie van het kind wordt aanbevolen, vooral tijdens de eerste 4 weken na de geboorte.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens uit klinische studies over het effect van de werkzame stof flupentixol op de vruchtbaarheid beschikbaar.

Bij mensen werden bijwerkingen zoals hyperprolactinemie, galactorree, amenorree, verminderde libido, erectiele dysfunctie en ejaculatiestoornis gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen kunnen een negatieve impact hebben op het seksueel functioneren en de vruchtbaarheid bij de vrouw en/of de man.

Als klinisch significante hyperprolactinemie, galactorree, amenorree of seksuele dysfunctie zich voordoen, moet een dosisvermindering (indien mogelijk) of stopzetting van de behandeling overwogen worden. De bijwerkingen zijn omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling.

In preklinische fertiliteitsstudies bij ratten beïnvloedde flupentixol licht de kans op zwangerschap bij vrouwelijke ratten. De effecten werden gezien bij doseringen ver boven deze bij klinisch gebruik.

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

Flupentixol aan lage tot matige doses is niet sederend, wat een kleine tot matige invloed heeft op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Echter, van patiënten die psychotrope geneesmiddelen voorgeschreven krijgen kan worden verwacht dat ze lichte problemen hebben met algemene aandacht en concentratie. Vandaar dat voorzichtigheid aangeraden is bij het besturen van voertuigen of het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Ongewenste effecten zijn voor het merendeel afhankelijk van de toegediende dosis. Frequentie en ernst zijn het meest uitgesproken in de beginfase van de behandeling en nemen af naarmate de behandeling vordert.

Extrapiramidale reacties kunnen zich voordoen, meer bepaald tijdens de beginfase van de behandeling. In de meeste gevallen kunnen deze ongewenste effecten behoorlijk onder controle worden gehouden door de dosis te verlagen en/of antiparkinsonmiddelen toe te dienen. Routinematig gebruik van antiparkinsonmiddelen als profylaxe is niet aan te bevelen.
Antiparkinsonmiddelen verlichten de symptomen van tardieve dyskinesieën niet en kunnen ze zelfs verergeren. Verlagen van de dosis of, indien mogelijk, stoppen van de flupentixol behandeling wordt aanbevolen.
Bij blijvende acathisie kan toedienen van een benzodiazepine of propranolol nuttig zijn.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
De gerapporteerde frequenties werden uit de literatuur overgenomen en komen ook van spontane rapportering. De frequenties worden gedefinieerd als volgt:
zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem orgaanklasse	Frequentie	Voorkeursterm
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Thrombocytopenie, neutropenie, leukopenie, agranulocytose
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Hypersensitiviteit, anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Zelden	Hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verhoogde eetlust, gewichtstoename
	Soms	Verminderde eetlust
	Zelden	Hyperglycemie, gestoorde glucose tolerantie
Psychische stoornissen	Vaak	Insomnia, depressie, zenuwachtigheid, agitatie, verminderd libido
	Soms	Verwardheid
	Niet bekend	Zelfmoordgedachten, zelfmoordgedrag[1]
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Slaperigheid, acathisie, hyperkinesie, hypokinesie
	Vaak	Tremor, dystonie, duizeligheid, hoofdpijn
	Soms tot zelden	Tardieve dyskinesieën, dyskinesie, parkinsonisme, spraakstoornis, convulsies
	Zeer zelden	Maligne neuroleptisch syndroom
Oogaandoeningen	Vaak	Accommodatiestoornissen, abnormaal zicht
	Soms	Oculogyrische crisis
Hartaandoeningen	Vaak	Tachycardie, palpitaties
	Zelden	Electrocardiogram verlengd QT-interval
Bloedvataandoeningen	Soms	Hypotensie, warmteopwellingen
	Zeer zelden	Veneuze trombo-embolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspnoea
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond
	Vaak	Overmatige speekselsecretie, obstipatie, braken, dyspepsie, diarree
	Soms	Abdominale pijn, nausea, flatulentie
Lever- en galaandoeningen	Soms	Verstoorde leverfunctietesten
	Zeer zelden	Geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Hyperhydrose, pruritus
	Soms	Rash, fotosensitiviteitsreactie, dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie
	Soms	Spierrigiditeit
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Mictiestoornis, urinaire retentie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Onbekend	Discontinueringssyndroom bij pasgeborenen (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Ejaculatiestoornis, erectiestoornis
	Zelden	Gynecomastie, galactorree, amenorree
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Asthenie, vermoeidheid

[1] Er zijn gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag gemeld tijdens de behandeling met flupentixol of kort na het onderbreken van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Zoals met andere geneesmiddelen, behorend tot de therapeutische klasse van de antipsychotica, werden zeldzame gevallen van QT-verlenging, ventriculaire aritmie, ventriculaire fibrillatie, ventriculaire tachycardie, Torsades de Pointes, hartstilstand en plotse dood gerapporteerd onder flupentixol (zie rubriek 4.4).

Het abrupt stoppen van flupentixol kan gepaard gaan met dervingsverschijnselen. De vaakst geziene symptomen zijn nausea, braken, anorexie, diarree, rhinorree, zweten, myalgie, paresthesieën, insomnia, rusteloosheid, angst en agitatie. Patiënten kunnen ook vertigo, alternerend warmte- en koudegevoel en tremor ervaren. Over het algemeen treden de symptomen op 1 tot 4 dagen na het stoppen van de behandeling en verminderen ze na 7 tot 14 dagen.

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
Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/40 B-1060 Brussel	Postbus 97 B-1000 Brussel Madou

Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
Slaperigheid, coma, bewegingsstoornissen, convulsies, shock, hyperthermie of hypothermie.

In klinische studies was de hoogste oraal eenmalige toegediende dosis 80 mg, en tot 320 mg/dag zijn gegeven geworden.

Wanneer als overdosis ingenomen samen met geneesmiddelen waarvan gekend is dat zij een werking op het hart hebben, werden wijzigingen in het ECG, QT-verlenging, Torsades de Pointes, hartstilstand en ventriculaire aritmieën gerapporteerd.

Behandeling
De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Een maagspoeling dient zo snel mogelijk na de inname te worden uitgevoerd en geactiveerde kool mag worden toegediend. Maatregelen moeten worden genomen om de ademhaling en het cardiovasculair systeem te ondersteunen. Epinefrine (adrenaline) zal niet worden toegediend, daar een verdere bloeddrukdaling zich kan voordoen. Convulsies kunnen behandeld worden met diazepam en de extrapiramidale symptomen met biperideen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Neuroleptica (antipsychotica), ATC-code: N05AF01

Werkingsmechanisme
Fluanxol is een neurolepticum dat behoort tot de groep der thioxanthenen. Flupentixol is een mengsel van twee geometrische isomeren, het actieve flupentixol en het trans(E)flupentixol, ongeveer in de verhouding van 1:1.

Het antipsychotisch effect van een neurolepticum is gebonden aan het antagonisme van dopaminerge receptoren, maar mogelijk speelt 5-HT(5-hydroxidetryptamine)- receptor blokkade ook een rol. *In vitro* en *in vivo* heeft flupentixol een grote affiniteit voor zowel dopamine D_1 als D_2 receptoren, daar waar flufenazine bijna D_2 selectief is *in vivo*. Het atypische antipsychoticum, clozapine, toont – evenals flupentixol - een gelijke affiniteit voor D_1- en D_2- receptoren, zowel *in vitro* als *in vivo*.

Flupentixol heeft een grote affiniteit voor α_1-adrenoreceptoren en 5-HT_2-receptoren (doch lager dan die van chloorprothixeen, hoge doses fenothizines en clozapine), echter geen affiniteit voor de cholinerge muscarine receptoren. Het bezit slechts lichte antihistaminerge eigenschappen en geen blokkering van de α_2-adrenoreceptoren activiteit.

Flupentixol werd als krachtig neurolepticum bevonden in alle gedragsstudies op de neuroleptische werking (dopamine receptorenblokkade). Correlatie werd gevonden in *in vivo* testmodellen, de affiniteit voor dopamine D_2 bindingsplaatsen *in vitro* en de gemiddelde dagelijkse orale antipsychotische doses.

Periorale bewegingen bij ratten zijn afhankelijk van de D_1-receptor stimulatie of blokkade van de D_2 receptor populatie. De bewegingen kunnen voorkomen worden door flupentixol. Op dezelfde wijze, tonen de resultaten van onderzoek bij apen dat orale hyperkinesie meer gerelateerd is aan D_1-receptor stimulatie en in mindere mate aan D_2-receptor overgevoeligheid. Dit leidt tot de veronderstelling dat D_1 activering verantwoordelijk is voor gelijkaardige effecten bij de mens, bv. dyskinesie. Om die reden, zou blokkade van D_1 receptoren een voordeel kunnen zijn.

Bij muizen verlengt flupentixol de duur van de slaap, geïnduceerd door alcohol en barbituraten enkel aan heel hoge doses, wat wijst op een zeer zwakke sedatieve werking in klinisch gebruik.

Zoals de meeste neuroleptica verhoogt flupentixol, afhankelijk van de dosis, het prolactinegehalte in het serum.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Bij klinisch gebruik heeft flupentixol een breed werkingsspectrum dat varieert afhankelijk van de dosis. Flupentixol, bij lage doseringen (12 mg/dag), heeft een antidepressief, anxiolytisch en activerend effect.

Aan matige dosis (325 mg/dag) is flupentixol bedoeld voor de behandeling van acute en chronische psychoses. Aan deze dosering heeft flupentixol praktisch geen aspecifieke sedatieve werking en is het niet geschikt voor patiënten met ernstige psychomotorische agitatie. Naast het veroorzaken van een significante reductie of volledige eliminatie van de kernsymptomen van schizofrenie, zoals hallucinaties, wanen en denkstoornissen, heeft flupentixol ook desinhiberende (antiautistische en activerende) en stemmingsverbeterende eigenschappen, hetgeen flupentixol bijzonder geschikt maakt voor de behandeling van patiënten met apathie, teruggetrokkenheid, depressie en met gebrek aan motivatie.

De antipsychotische werking verhoogt naarmate de dosis stijgt; bovendien zou enige sedatie verwacht moeten worden. Binnen het dosisinterval heeft flupentixol een uitgesproken anxiolytische werking. Zelfs bij behandeling met hoge doses worden de stemmingsverbeterende en desinhiberende werking van flupentixol behouden. Behandeling met hoge dosis verhoogt de frequentie van extrapiramidale symptomen niet.

Pediatrische patiënten
Geen gegevens beschikbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Hiernavolgende gegevens hebben betrekking op het actieve cis(Z)-isomeer.

Absorptie
De plasmapiekconcentratie wordt bereikt in ongeveer 45 uur na orale toediening. Orale biologische beschikbaarheid is ongeveer 40%

Distributie
Het schijnbaar verdelingsvolume $(V_d)_\beta$ is 14,1 l/kg en de plasmaeiwitbinding is ongeveer 99%.

Biotransformatie
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.

Eliminatie
De eliminatiehalfwaardetijd ($T_{½\beta}$) is ongeveer 35 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 nier. 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.

Lineariteit
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).

Ouderen
De farmacokinetiek werd niet onderzocht in ouderen. Echter, voor het gelijkaardige thioxantheen-derivaat, zuclopenthixol, waren de farmacokinetische parameters sterk onafhankelijk van de leeftijd van de patiënt.

Verminderde nierfunctie
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.

Verminderde leverfunctie
Geen gegevens beschikbaar

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie
Een minimum plasmaconcentratie (gemeten vóór het toedienen van een dosis) van 13 ng/ml (28 nmol/l) is vereist als richtlijn voor onderhoudsbehandeling bij patiënten met zwakke tot matige schizofrenie.

Pediatrische patiënten
Geen gegevens beschikbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit
Flupentixol heeft een zwakke acute toxiciteit.

Chronische toxiciteit
In chronische toxiciteitsstudies waren er geen verontrustende bevindingen voor het therapeutische gebruik van flupentixol.

Reproductiviteitstoxiciteit
In fertiliteitsstudies bij ratten beïnvloedde flupentixol licht de kans op zwangerschap bij vrouwelijke ratten. De effecten werden gezien bij doseringen ver boven deze bij klinisch gebruik.

Reproductiviteitsstudies bij muizen, ratten en konijnen hebben geen teratogeen effect aangetoond. Embryotoxische effecten in termen van verhoogd post-implanteringsverlies/verhoogde absorptiegraad of occasionele abortussen werden gezien bij ratten en konijnen bij doseringen die geassocieerd worden met maternale toxiciteit.

Carcinogeniciteit
Flupentixol heeft geen carcinogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern: betadex; lactosemonohydraat; maiszetmeel; hydroxypropylcellulose; microkristallijne cellulose; natriumcroscarmellose; talk; gehydrogeneerde plantaardige olie; magnesiumstearaat.
Omhulling: opadry II 85F38027 geel (bestaande uit: gedeeltelijk gehydrolyseerde polyvinylalcohol, macrogol/PEG 3350, ijzeroxide geel (E172), talk, titaandioxide (E171)); macrogol/PEG 6000.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50 tabletten: hoge densiteit polyethyleen tablettencontainer in kartonnen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Lundbeck N.V.
Stephanie Square Center
Louizalaan 65/11
1050 Brussel

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

BE015601

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 01/05/1970
Datum van laatste verlenging : 19/01/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2020
Datum van herziening van de tekst: 07/2020