

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluanxol Depot 20 mg/ml oplossing voor injectie
Fluanxol Depot 100 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Flupentixol decanoaat 20 mg/ml
Flupentixol decanoaat 100 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

20 mg/ml: heldere, kleurloze tot licht geelachtige olie, praktisch vrij van deeltjes
100 mg/ml: heldere, geelachtige tot gele olie, praktisch vrij van deeltjes

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aangewezen voor de onderhoudsbehandeling van schizofrenie en andere psychotische stoornissen, met vooral symptomen als hallucinaties, wanen en denkstoornissen, die gepaard gaan met apathie, gebrek aan energie, depressie en teruggetrokkenheid.

Fluanxol Depot is geïndiceerd bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De dosering en het interval tussen de injecties zullen voor elke patiënt individueel door de behandelende arts worden aangepast teneinde maximale onderdrukking van de psychotische symptomen te verkrijgen met een minimum aan nevenwerkingen.

Flupentixol decanoaat 20 mg/ml

Gewoonlijk is de onderhoudsdosering 20-40 mg (1-2 ml) aan een interval van om de 2 tot 4 weken, afhankelijk van de respons.

Sommige patiënten kunnen hogere doses of een korter interval nodig hebben. Flupentixol decanoaat 20 mg/ml is niet geschikt voor patiënten bij wie een sedatie wordt vereist. Injectievolumes van meer dan 2 ml moeten over twee injectieplaatsen worden verdeeld.

Indien hogere volumes dan 2-3 ml van de 20 mg/ml oplossing vereist zijn, wordt de voorkeur gegeven aan de meer geconcentreerde oplossing (flupentixol decanoaat 100 mg/ml).

Tijdens exacerbatie of acuut herval van de ziekte kunnen eenmalige injecties van 400 mg tweewekelijks (of wekelijks voor een korte periode in uitzonderlijke gevallen) vereist zijn.

Flupentixol decanoaat 100 mg/ml

De dosering gaat van 50 mg (0,5 ml) om de 4 weken tot 300 mg (3 ml) om de 2 weken, doch sommige patiënten kunnen tot 400 mg (4 ml) wekelijks nodig hebben. Injectievolumes van meer dan 2 ml moeten worden verdeeld over twee injectieplaatsen.

Gewoonlijk wordt met de geconcentreerde injectievloeistoffen de adequate controle van de ernstige psychotische symptomen binnen de 4 tot 6 maanden bereikt en kan dit het gradueel terugvoeren naar een lagere onderhoudsdosis rechtvaardigen.

Bij omschakeling van een orale flupentixol behandeling naar een onderhoudsbehandeling met flupentixol decanoaat gelden de volgende richtlijnen:

x mg per os per dag komt overeen met 4x mg decanoaat om de 2 weken.

x mg per os per dag komt overeen met 8x mg decanoaat om de 4 weken.

Gedurende de eerste week na de eerste injectie moet flupentixol per os verder worden genomen, doch aan lagere dosis.

Patiënten die werden omgeschakeld van andere depot preparaten moeten een dosis van 40 mg flupentixol decanoaat krijgen die equivalent is aan 25 mg flufenazine decanoaat, aan 200 mg zuclopenthixol decanoaat of aan 50 mg haloperidol decanoaat.

De volgende doses van flupentixol decanoaat en het interval tussen de injecties moeten worden aangepast aan de respons van de patiënt.

Ouderen

Aan ouderen moeten zo laag mogelijke doses worden toegediend.

Verminderde nierfunctie

Flupentixol decanoaat mag aan gebruikelijke doses worden gegeven aan patiënten met verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

Voorzichtig doseren en, indien mogelijk, is een gehaltebepaling in het bloed aangewezen.

Pediatrische patiënten

Door gebrek aan klinische gegevens is flupentixol decanoaat niet aangewezen voor gebruik bij kinderen.

Wijze van toediening

Flupentixol decanoaat wordt intramusculair ingespoten in de bovenste buitenkwadrant van de gluteale streek. Injectievolumes die de 2 ml overschrijden moeten over twee injectieplaatsen worden verdeeld. Lokale tolerantie is goed.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Circulatorie collaps, verminderd bewustzijn ongeacht de oorzaak (vb. intoxicatie 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 neuroleptica behandeling 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 decanoaat met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met herseninsufficiëntie, convulsies of met een uitgesproken leveraandoening.

Flupentixol decanoaat aan lage doses is niet aanbevolen voor geëxciteerde of “overactieve” patiënten, daar dit deze karakteristieken nog kan verergeren.

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

Bij lange duur behandelingen, 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 decanoaat QT verlenging veroorzaken. Aanhoudende QT interval verlengingen kunnen het risico op maligne aritmieën verhogen. Om die reden moet flupentixol decanoaat met voorzichtigheid worden gebruikt bij vatbare personen (hypokaliëmie, hypomagnesie of genetische aanleg) en bij patiënten met een voorgeschiedenis van een cardiovasculaire stoornis, vb. QT verlenging, significante bradycardie (< 50 slagen per minuut), een recent acuut myocardiinfarct, 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 Depot 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 placebo gecontroleerde 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 trombo-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 Depot en preventieve maatregelen te worden getroffen.

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose werden gerapporteerd bij gebruik van antipsychotica, waaronder flupentixol decanoaat.

Langwerkende depot antipsychotica moeten voorzichtig gebruikt worden in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan gekend is dat zij myelosuppressief potentieel hebben, aangezien deze niet snel uit het lichaam kunnen verwijderd worden in gevallen waar dit nodig zou kunnen zijn.

Ouderen

Cerebrovasculair

In gerandomiseerde placebo gecontroleerde 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 decanoaat moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een cerebraal vasculair accident (CVA).

Verhoogd sterftecijfer bij ouderen met dementie

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die voorzichtigheid in gebruik vergen

Flupentixol decanoaat 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 decanoaat kan het effect van levodopa en van adrenerge middelen verminderen.

Gelijktijdig gebruik van metoclopramide of 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. gatifloxacin, moxifloxacin)

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 elektrolytenbalans verstoren zoals de thiaziden-diuretica (hypokaliëmie) en met geneesmiddelen waarvan gekend is dat ze de plasmaconcentratie van flupentixol decanoaat 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

Fluanxol decanoaat 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 decanoaat) 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 de pasgeborene is minder dan 0,5% van de door de moeder ingenomen dagdosis (in mg/kg). Indien het klinisch belang primeert, mag borstvoeding voortgezet worden tijdens de flupentixol decanoaat therapie, maar observatie van de pasgeborene, vooral tijdens de eerste 4 weken na de geboorte, wordt aanbevolen.

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 decanoaat aan lage tot matige doses (tot 100 mg om de 2 weken) 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 eerste dagen na de injectie en 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 antiparkinson middelen toe te dienen. Routinematig gebruik van antiparkinson middelen als profylaxe is niet aan te bevelen. Antiparkinson middelen 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 ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden (< 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, palpities
	Zelden	Electrocardiogram verlengd QT
Bloedvataandoeningen	Soms	Hypotensie, warmteopwellingen
	Zeer zelden	Veneuze trombo-embolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspnoea
Maagdarmstelsel aandoeningen	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	Niet bekend	Discontinueringsyndroom bij pasgeborenen (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Ejaculatiestoornis, erectiestoornis,
	Zelden	Gynecomastie, galactorree, amenorree
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Asthenie, vermoeidheid
	Soms	Reactie op de plaats van injectie

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 flupentixoldecanaat kan gepaard gaan met dervingsverschijnselen. De vaakst geziene symptomen zijn nausea, braken, anorexie, diarree, rhinorree, zweten, myalgie, paresthesiën, 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

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Gezien de toedieningsvorm is het weinig waarschijnlijk dat overdoseringsverschijnselen zich zullen voordoen.

Symptomen

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

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. Maatregelen moeten worden genomen om de ademhaling en het cardiovasculair systeem te ondersteunen. Epinefrine (adrenaline) zal niet worden

toegediend, daar een verdere bloeddruk daling 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

Flupentixol is een neurolepticum dat behoort tot de groep der thioxanthenen.

Het antipsychotisch effect van een neurolepticum is gebonden aan het antagonisme van dopaminerge receptoren, maar mogelijk speelt 5-HT(5-hydroxytryptamine) receptor blokkade ook een rol. *In vitro* en *in vivo* heeft flupentixol een grote affiniteit voor zowel dopamine D₁ als D₂ receptoren, daar waar flufenazine bijna D₂ selectief is *in vivo*. Het atypische antipsychoticum, clozapine, toont – evenals flupentixol – een gelijke affiniteit voor D₁ en D₂ receptoren, zowel *in vitro* als *in vivo*.

Flupentixol heeft een grote affiniteit voor α_1 -adrenoreceptoren en 5-HT₂ 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 receptoren blokkade). Correlatie werd gevonden in *in vivo* testmodellen, de affiniteit voor dopamine D₂ bindingsplaatsen *in vitro* en de gemiddelde dagelijkse orale antipsychotische doses.

Periorale bewegingen bij ratten zijn afhankelijk van de D₁ receptor stimulatie of blokkade van de D₂ 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 D₁ receptor stimulatie en in mindere mate aan D₂ receptor overgevoeligheid. Dit leidt tot de veronderstelling dat D₁ activering verantwoordelijk is voor gelijkaardige effecten bij de mens, bv. dyskinesie. Om die reden, zou blokkade van D₁ receptoren een voordeel kunnen zijn.

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

Farmacologische studies hebben duidelijk aangetoond dat de olieoplossing van flupentixol decanoaat een verlengde neuroleptische werking heeft en dat de hoeveelheid geneesmiddel die nodig is om een zekere werking te onderhouden over een langere periode, aanzienlijk lager ligt met de depot preparaten dan met de dagelijkse orale toediening van flupentixol. Enkel aan heel hoge doses kon bij muizen een zeer matige en kortstondige potentiëring van de duur van de slaap, geïnduceerd door barbituraten, worden aangetoond. Vandaar dat het onwaarschijnlijk is dat enige significante interferentie met anaesthetica zou kunnen optreden bij patiënten die depot geneesmiddelen krijgen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinisch gebruik is flupentixol decanoaat bedoeld voor de onderhoudsbehandeling bij chronisch psychotische patiënten. De antipsychotische werking stijgt naarmate de dosis stijgt. Flupentixol decanoaat is niet sederend aan lage tot matige doses (tot 100 mg/2 weken), daar waar enige niet specifieke sedatie mag worden verwacht wanneer hogere doses worden toegediend.

Flupentixol decanoaat is vooral nuttig voor de behandeling van apathische, teruggetrokken, depressieve en weinig gemotiveerde patiënten.

Flupentixol decanoaat laat een behandeling zonder onderbreking toe, vooral voor die patiënten die niet betrouwbaar zijn in het nemen van de voor hen voorgeschreven orale medicatie.

Flupentixol decanoaat voorkomt aldus frequent herval voor patiënten die niet therapietrouw zijn met orale medicatie.

Pediatrische patiënten

Geen gegevens beschikbaar

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Door het veresteren van flupentixol met decanoëzuur verkrijgt men een uiterst lipofiele stof, flupentixol decanoaat. Opgelost in plantaardige olie en intramusculair ingespoten diffundeert deze stof eerder traag in het interstitieel vocht waar het enzymatisch wordt gehydrolyseerd en het de actieve substantie flupentixol vrijzet.

Maximale serumconcentraties worden over het algemeen bereikt na een periode van 3 tot 7 dagen na de intramusculaire injectie. De halfwaardetijd wordt geschat op 3 weken (welke de vrijzetting van de depot weergeeft); de steady-state voorwaarden worden bereikt bij herhaaldelijke toediening na ongeveer 3 maanden.

Distributie

Het fictief verdelingsvolume (V_d)_β is ongeveer 14,1 l/kg. De serumeiwitbinding is ongeveer 99%.

Biotransformatie

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

Eliminatie

De eliminatie halfwaardetijd ($T_{1/2\beta}$) van flupentixol is ongeveer 35 uur en de gemiddelde systemische klaring (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.

Flupentixol wordt 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. De gemiddelde steady-state serumspiegel van flupentixol voor injectie overeenkomstig een dosis van 40 mg flupentixol decanoaat om de 2 weken, is ongeveer 6 nmol/l.

Ouderen

Farmacokinetisch onderzoek werd niet uitgevoerd bij ouderen. Voor het gelijkaardige geneesmiddel behorend tot de thioxantheen groep, zuclopenthixol, zijn de farmacokinetische parameters grotendeels niet afhankelijk 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 pre-injectie plasmaconcentratie van 1-3 ng/ml (2-8 nmol/l) en een max./min. fluctuatie < 2,5 is voorgesteld als richtlijn voor de onderhoudsbehandeling bij patiënten met zwakke tot matige graad van schizofrenie. Op farmacokinetisch vlak, is een dosis van 40 mg/2 weken flupentixol decanoaat equivalent aan een dagelijkse orale dosis van 10 mg flupentixol.

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.

Lokale toxiciteit

De lokale tolerantie is goed. Lokale spierschade werd gezien na injectie van neuroleptica in waterige oplossingen. Na intramusculaire injectie van flupentixol decanoaat olie-oplossing bij konijnen werd enkel lichte hemorragie en oedeem vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Middellange keten, verzadigde triglyceriden.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Flupentixol decanoaat niet mengen met andere depot preparaten die sesamololie als vehikel bevatten, daar dit drastische wijzigingen teweeg brengt in de farmacokinetische eigenschappen van de betrokken preparaten.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 mg/ml:

Kleurloze glazen (type I glas) ampullen van 1 ml.

Dozen met 1 x 1 ml, 10 x 1 ml

100 mg/ml:

Kleurloze glazen (type I glas) ampullen van 1 ml.

Dozen met 1 x 1 ml of 10 x 1 ml

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Fluanxol 20 mg/ml oplossing voor injectie	: 01/04/1971
Fluanxol 100 mg/ml oplossing voor injectie	: 01/02/1976

<u>Datum van laatste verlenging</u>	: 19/01/2007
-------------------------------------	--------------

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2024
Datum van herziening van de tekst: 10/2024