

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Décanoate de Flupentixol injection BP (Flupentixol Injection BP)

Décanoate de Flupentixol BP, 20 mg/mL et 100 mg/mL

Stérile

Antipsychotique

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Léger
Boucherville, QC, Canada
J4B 7K8

Date de préparation : 14 juillet 2009

Date de Révision : 20 juillet 2011

Numero du contrôle 141986

Pr Décanoate de Flupentixol injection BP

(Flupentixol Injection BP)

Décanoate de Flupentixol BP, 20 mg/mL et 100 mg/mL
Stérile

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le flupentixol est l'ester décanoate d'un dérivé des thioxanthènes doté de propriétés antipsychotiques. L'estérification du flupentixol permet une libération lente du médicament au point d'injection et la durée d'action s'en trouve ainsi prolongée. Le début d'action survient généralement au cours des 24 à 72 heures qui suivent l'injection et la régression des symptômes se poursuit pendant 2 à 4 semaines. Cependant, l'effet du flupentixol varie beaucoup d'un individu à l'autre et son emploi comme traitement d'entretien nécessite une surveillance étroite.

Le mécanisme d'action exact du flupentixol n'a pas été déterminé. Ses effets ressemblent à ceux de la fluphénazine, une phénothiazine. Il est classé parmi les antipsychotiques qui sont les moins aptes à entraîner une sédation et une hypotension, mais qui peuvent le plus entraîner des réactions extrapyramidales.

Pharmacocinétique

Les études pharmacocinétiques pour déterminer les teneurs sanguines en flupentixol ont révélé que les concentrations maximales du médicament survenaient entre 4 et 7 jours après une injection intramusculaire de 40 mg de décanoate de flupentixol à 2 % ou à 10 %. Il est possible de détecter le flupentixol dans le sang 3 semaines après une injection. Les métabolites du flupentixol semblent inactifs.

INDICATIONS

Décanoate de Flupentixol injection BP (décanoate de flupentixol) est indiqué dans le traitement d'entretien chez les patients qui souffrent de schizophrénie chronique et dont les principaux symptômes n'incluent pas l'excitation, l'agitation et l'hyperactivité.

CONTRE-INDICATIONS

Le décanoate de flupentixol est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une hypersensibilité connue aux thioxanthènes. Il ne faut pas écarter la possibilité d'une réaction croisée entre les thioxanthènes et les dérivés de la phénothiazine.

Le décanoate de flupentixol est également contre-indiqué dans les cas suivants : dépression du SNC de toute étiologie, états comateux, une lésion cérébrale sous-corticale confirmée ou soupçonnée, dyscrasies sanguines, phéochromocytome, dommage hépatique, insuffisance cérébro-vasculaire ou rénale et troubles cardiovasculaires graves. Il n'est pas indiqué pour traiter

les psychotiques très agités, les patients qui souffrent d'une psychonévrose ou les patients gériatriques qui présentent de la confusion et/ou de l'agitation. À l'instar des autres phénothiazines, il ne faut pas administrer le flupentixol en concomitance avec de fortes doses d'hypnotiques, car il existe un risque de potentialisation.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Dyskinésie tardive : La dyskinésie tardive est un syndrome neurologique potentiellement irréversible qui peut se développer chez les patients recevant un traitement antipsychotique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Elle est caractérisée par des mouvements involontaires et de nature dyskinésique. Bien que le syndrome survienne le plus souvent chez les personnes âgées, surtout chez les femmes âgées, il est impossible de prédire lors de l'initiation du traitement quels patients sont susceptibles de développer la dyskinésie tardive.

On croit que le risque de dyskinésie tardive et la possibilité que cette dernière devienne irréversible s'accroissent en fonction de la durée du traitement et de l'augmentation de la dose cumulative du neuroleptique. Le syndrome peut toutefois survenir, bien que moins fréquemment, après l'administration d'une dose peu élevée de médicament pendant une période relativement courte. Bien qu'il n'y ait pas de traitement établi pour ce syndrome, la dyskinésie tardive peut s'atténuer ou disparaître si on cesse d'administrer des neuroleptiques. Ces derniers peuvent cependant empêcher la manifestation des signes et symptômes de l'affection et masquer l'existence du processus morbide sous-jacent. Toutefois, les effets du masquage des symptômes sur l'évolution à long terme du syndrome lui-même ne sont pas connus.

Dès lors, le décanoate de flupentixol doit être prescrit d'une façon qui, vraisemblablement, réduira au minimum le risque de dyskinésie tardive. Comme pour tout antipsychotique, on doit administrer la dose efficace de décanoate de flupentixol la plus faible possible et pour une durée de traitement minimale qui correspond à une réponse clinique satisfaisante. L'usage chronique doit être réservé aux patients qui semblent obtenir des bénéfices substantiels du traitement. La nécessité d'un traitement continu devrait être réévaluée à intervalles périodiques.

Si des signes et symptômes de dyskinésie tardive apparaissent au cours d'un traitement par décanoate de flupentixol, on doit envisager l'arrêt de ce traitement. Par contre, certains patients pourraient nécessiter l'usage continu d'un traitement antipsychotique malgré la présence de ce syndrome.

Syndrome malin des neuroleptiques : Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une affection neurologique rare, parfois fatale, associée à l'utilisation des neuroleptiques (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Le SMN est caractérisé par une hyperpyrexie, par une rigidité musculaire, par des troubles de l'état de conscience (incluant des signes catatoniques) et par des signes d'instabilité du système nerveux autonome (dont l'instabilité du pouls ou de la tension artérielle, la tachycardie et les autres arythmies, et la diaphorèse). Le SMN peut également se traduire par une forte élévation du taux de créatine-phosphokinase, par une myoglobinurie (rhabdomyolise) et par une insuffisance rénale aiguë.

L'établissement d'un diagnostic chez les patients atteints de ce syndrome est compliqué. Les cas cliniques incluant des affections sérieuses (p. ex. pneumonie, infection systémique, etc.) et incluant des signes et symptômes extrapyramidaux qui ne sont pas traités ou inadéquatement traités doivent être identifiés. D'autres facteurs importants à prendre en considération dans le diagnostic différentiel incluent la toxicité centrale anticholinergique, le coup de chaleur, la fièvre médicamenteuse et toute pathologie primaire du système nerveux central.

La prise en charge du SMN commande d'arrêter sans délai l'administration de neuroleptiques ainsi que toutes autres thérapies non-essentiels, d'exercer une étroite surveillance des symptômes et de traiter tout trouble médical associé au syndrome. Tout problème médical sérieux et concomitant pour lequel un traitement spécifique est disponible doit être traité de façon appropriée. Il n'existe pas de consensus quant à un traitement pharmacologique spécifique du SMN non compliqué.

Avant d'administrer un neuroleptique à un patient après son rétablissement d'un épisode de SMN, on doit soigneusement évaluer la situation avant de considérer la réintroduction potentielle de la thérapie médicamenteuse. Puisque des cas de récurrence de cette affection ont déjà été signalés, on doit exercer une étroite surveillance des symptômes.

Grossesse : L'innocuité du décanoate de flupentixol pendant la grossesse n'a pas été établie. Il ne faut donc pas l'administrer aux femmes en âge de procréer ou qui allaitent à moins que, selon l'opinion du médecin, les avantages anticipés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus ou le nourrisson.

Enfants : Puisque l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies, son usage n'est pas recommandé en pédiatrie.

Des effets indésirables graves nécessitant des soins médicaux immédiats peuvent survenir et ils sont difficiles à prévoir. Par conséquent, l'évaluation de la tolérance et de la réponse ainsi que l'établissement d'un traitement d'entretien adéquat nécessitent une stabilisation minutieuse de chaque patient en observation et sous supervision médicales étroites et continues.

Le décanoate de flupentixol n'est pas recommandé pour les patients hyperactifs, excitables ou qui présentent de la manie et l'absence relative d'effets sédatifs peut entraîner de l'agitation et de l'insomnie. Le médicament doit être administré avec prudence aux patients atteints de parkinsonisme ou d'artériosclérose grave.

Bien que le flupentixol soit relativement non sédatif, une sédation peut survenir chez certains patients. Il faut donc prévenir les patients ambulatoires afin qu'ils ne s'engagent pas dans des activités telles que conduire une automobile ou manœuvrer des appareils dangereux; et qu'ils évitent de prendre en concomitance de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC, car une potentialisation des effets peut survenir.

Administrer le décanoate de flupentixol avec prudence aux patients ayant des antécédents de troubles convulsifs, car il peut abaisser le seuil convulsif.

Il ne faut pas oublier qu'il existe un risque de dyskinésie irréversible chez les patients qui suivent un traitement prolongé.

L'effet antiémétique du flupentixol observé lors des études menées chez les animaux peut également survenir chez l'homme; le médicament peut donc masquer les signes de toxicité causés par un surdosage avec d'autres médicaments ou masquer les symptômes d'une maladie telle qu'une tumeur cérébrale ou une occlusion intestinale.

Bien que ses propriétés anticholinergiques soient relativement faibles, il faut administrer le décanoate de flupentixol avec prudence en présence d'un glaucome connu ou soupçonné, aux patients qui peuvent être exposés à une chaleur extrême ou aux insecticides organo-phosphorés, ou qui prennent de l'atropine ou des drogues apparentées. On a parfois rapporté des cas d'iléus paralytique, surtout chez les personnes âgées, lorsque plusieurs médicaments qui ont des effets anticholinergiques sont administrés en concomitance.

Des dyscrasies sanguines et des dommages hépatiques ont été signalés avec les médicaments de cette classe, mais avec le flupentixol seule l'éosinophilie a été signalée jusqu'à maintenant. Par conséquent, il est souhaitable de pratiquer des hémogrammes et des épreuves de la fonction hépatique régulièrement, surtout au cours des premiers mois de traitement. Si l'un de ces troubles se manifeste, il faut instituer un traitement d'appoint et cesser l'administration du médicament.

Bien que jusqu'à maintenant des réactions de photosensibilité, des rétinopathies pigmentaires et des dépôts cornéens et lenticulaires n'aient pas été signalés avec le flupentixol, ces troubles ont été observés avec des médicaments apparentés.

Administrer ce médicament avec prudence aux patients qui peuvent avoir tendance à développer des anomalies de la conduction cardiaque.

Surveiller attentivement les patients traités avec de fortes doses de décanoate de flupentixol qui doivent subir une intervention chirurgicale, car un phénomène hypotensif peut survenir et il peut s'avérer nécessaire de diminuer les doses d'anesthésiques ou de dépresseurs du SNC.

Évaluer périodiquement les patients soumis à un traitement prolongé, surtout avec des doses élevées, afin de déterminer s'il est possible de diminuer la dose d'entretien ou de discontinuer le traitement afin de diminuer le risque d'effets indésirables associés à l'accumulation du médicament.

Les médicaments neuroleptiques élèvent les taux de prolactine; cette élévation persiste pendant l'administration chronique. Les expériences menées *in vitro* sur des cultures de tissus indiquent qu'environ le tiers des cancers du sein chez les humains dépendent de la prolactine *in vitro*, ce qui représente un facteur d'une importance potentielle si l'on envisage de prescrire ces médicaments à une personne chez qui on a déjà détecté auparavant un cancer du sein. Bien qu'on ait signalé des troubles comme la galactorrhée, l'aménorrhée, la gynécomastie et l'impuissance, la signification clinique des taux élevés de prolactine sérique est inconnue pour la plupart des patients. On a constaté une augmentation de l'incidence de néoplasie mammaire chez les rongeurs après l'administration chronique de médicaments neuroleptiques. Toutefois, ni les

études cliniques, ni les études épidémiologiques effectuées à ce jour n'ont démontré de lien entre l'administration chronique de ces médicaments et l'oncogenèse mammaire; les preuves disponibles pour le moment sont considérées comme étant trop limitées pour être concluantes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus communément rapportés avec le décanoate de flupentixol sont les symptômes extrapyramidaux, qui surviennent chez une proportion de patients allant jusqu'à 30 %.

Le flupentixol possède plusieurs des propriétés pharmacologiques des autres thioxanthènes et phénothiazines. Par conséquent, lorsque le décanoate de flupentixol est utilisé, il ne faut pas oublier que les effets indésirables causés par les autres médicaments peuvent survenir.

Système nerveux central : Symptômes extrapyramidaux incluant les états hypo- et hyperkinétiques, tremblements, pseudoparkinsonisme, dystonie, hypertonie, acathisie, crises oculogyres, opisthotonos, hyperréflexie et dyskinésie tardive (voir ci-dessous et **MISES EN GARDE**). Lorsqu'ils surviennent, les symptômes apparaissent généralement au cours des premières journées de traitement et il est normalement possible de les maîtriser ou de les éliminer complètement en diminuant la dose ou en administrant un antiparkinsonien anticholinergique. L'incidence des symptômes extrapyramidaux semble plus fréquente au cours des quelques premières injections de décanoate de flupentixol et elle diminue par la suite. L'emploi prophylactique courant d'un antiparkinsonien n'est pas recommandé. Les réactions extrapyramidales peuvent être alarmantes et il est nécessaire d'en avertir les patients et de les rassurer.

Les autres effets sur le SNC signalés avec le décanoate de flupentixol sont l'agitation, l'insomnie, l'hyperactivité, l'agitation psychomotrice, l'hypomanie, les convulsions épileptiformes, les maux de tête, l'endormissement, la somnolence, la dépression, la fatigue et l'anergie.

Dyskinésie tardive persistante : Comme avec tous les agents antipsychotiques, une dyskinésie tardive peut survenir chez certains patients traités pendant de longues périodes ou après l'arrêt du traitement. Le risque semble plus grand chez les personnes âgées qui reçoivent des doses élevées, surtout chez les femmes. Les symptômes sont persistants et, chez certains patients, ils semblent irréversibles. Le syndrome se caractérise par des mouvements rythmiques involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou des mâchoires (p. ex. protrusion de la langue, gonflement des joues, pincement de la bouche, mouvements de mastication). Il arrive parfois que ces symptômes s'accompagnent de mouvements involontaires des extrémités.

Il n'existe aucun traitement efficace connu contre la dyskinésie tardive; les antiparkinsoniens ne soulagent généralement pas les symptômes de ce syndrome. Si ces symptômes surviennent, il convient de cesser l'administration de tous les antipsychotiques. S'il est nécessaire de reprendre le traitement, ou d'augmenter la dose de l'agent, ou d'administrer un antipsychotique différent, le syndrome peut être masqué. Le médecin peut atténuer le risque de ce syndrome en restreignant

l'emploi des neuroleptiques et en diminuant la dose ou en la discontinuant, si possible, lorsque ces manifestations sont identifiées, surtout quand les patients ont plus de 50 ans. De légers mouvements vermiculaires de la langue ont été signalés et ils peuvent être considérés comme un signe précoce du syndrome; si le traitement est discontinué à ce moment-là, le syndrome peut ne pas se manifester (voir **MISES EN GARDE**).

Système nerveux autonome : Avec le décanoate de flupentixol, les effets indésirables suivants ont parfois été observés : sécheresse de la bouche, vision brouillée, constipation, hypersialie, transpiration excessive, nausées, troubles de miction, étourdissements, palpitations et évanouissements. Les symptômes suivants ont été signalés avec des médicaments apparentés: myosis, mydriase, iléus paralytique, polyurie, congestion nasale, glaucome, tachycardie, hypotension, hypertension, fluctuations de la tension artérielle, changements ÉCG non spécifiques et arythmies cardiaques. Si de l'hypotension survient, **il ne faut pas utiliser l'épinéphrine comme agent presseur** puisqu'une diminution paradoxale accrue de la tension artérielle peut survenir.

Métaboliques et endocriniens : Les effets suivants ont été signalés avec le décanoate de flupentixol : changement pondéral, galactorrhée, hausse des teneurs en prolactine sérique, impuissance, perte de la libido et excitation sexuelle. Les médicaments apparentés ont également été associés aux troubles suivants: gonflement des seins, irrégularités menstruelles, tests de grossesse faussement positifs, œdème périphérique, gynécomastie, hypo- et hyperglycémie et glycosurie.

Toxiques et allergiques : Avec le flupentixol, on a signalé des cas d'éosinophilie, de jaunisse et des taux accrus d'AST, d'ALT et de phosphatase alcaline. D'autres antipsychotiques ont été associés aux problèmes suivants: leucopénie, agranulocytose, purpura thrombopénique ou non thrombopénique, anémie hémolytique et pancytopénie. S'il survient un endolorissement de la bouche, des gencives ou de la gorge ou des symptômes d'une infection des voies respiratoires supérieures et que la numération leucocytaire confirme une dépression cellulaire, il faut cesser le traitement et prendre sans délai les mesures d'appoint qui s'imposent.

Avec le flupentixol ou les médicaments apparentés, on a signalé les réactions cutanées suivantes : prurit, éruption, urticaire, érythème, séborrhée, eczéma, dermatite exfoliative et eczéma de contact. Il ne faut pas oublier qu'il existe un risque de réactions anaphylactoïdes chez certains patients.

Autres : On a parfois signalé des cas de mort subite, non prévue et inexplicée chez les patients qui recevaient certains dérivés des phénothiazines. Un dommage cérébral antérieur ou des crises d'épilepsie peuvent être des facteurs prédisposants; il faut éviter d'administrer des doses élevées aux patients qui souffrent d'épilepsie. Plusieurs patients ont présenté, peu avant leur mort, une accentuation de leur comportement psychotique. Les résultats de l'autopsie ont généralement révélé une pneumonie ou une pneumonite aiguë foudroyante, une aspiration du contenu gastrique ou des lésions intramyocardiques.

Les effets indésirables suivants ont également été signalés avec les dérivés des phénothiazines: photosensibilité, syndrome ressemblant au lupus érythémateux généralisé, hypotension

suffisamment grave pour entraîner un arrêt cardiaque mortel, modifications des tracés ÉCG et EEG, modifications des protéines dans le liquide céphalo-rachidien, œdème cérébral, asthme, œdème laryngé et œdème de Quincke (œdème angioneurotique). Au cours d'un traitement prolongé aux phénothiazines, on a constaté une pigmentation cutanée ainsi que des opacités cornéennes et lenticulaires.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En cas de surdosage, communiquez avec le centre antipoison régional de votre région.

Le surdosage se caractérise par de la sédation, souvent précédée d'une agitation extrême, de l'excitation et de la confusion. Des symptômes extrapyramidaux peuvent survenir ainsi qu'un collapsus respiratoire et circulatoire.

Le traitement est symptomatique. En cas de surdosage parentéral, il ne faut pas administrer d'autres injections tant que le patient ne présente pas des signes de rechute et il faut alors diminuer la dose. Il faut maintenir les voies respiratoires libres. Une hypotension grave nécessite l'administration immédiate d'un vasopresseur IV tel que lévartérol. Il **ne faut pas** administrer de l'épinéphrine, car cela peut abaisser davantage la tension artérielle. Un antiparkinsonien ne doit être administré que si des symptômes extrapyramidaux surviennent.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Décanoate de flupentixol injection BP (décanoate de flupentixol) est administré par injection intramusculaire profonde, de préférence dans le muscle du grand fessier. Le décanoate de flupentixol n'est **pas** destiné à l'administration intraveineuse.

En tant que préparation dépôt à action prolongée, le décanoate de flupentixol s'est avéré utile pour le traitement d'entretien des schizophrènes chroniques non agités, stabilisés à l'aide de neuroleptiques à action brève, et qui peuvent profiter d'un médicament injectable à action prolongée. L'objectif du changement de médicament devrait être de maintenir un état clinique stable ou d'améliorer l'état obtenu avec le traitement précédent. Afin de réaliser et de maintenir la dose optimale, le relais du neuroleptique par le flupentixol doit se faire graduellement et une surveillance constante est requise au cours de la période d'ajustement de la dose afin de diminuer le risque de surdosage ou de suppression insuffisante de symptômes psychotiques avant l'injection suivante.

Les patients qui n'ont jamais été traités avec des neuroleptiques dépôt à action prolongée devraient recevoir une dose d'essai initiale de 5 mg (0,25 mL) à 20 mg (1,0 mL) de Décanoate de flupentixol injection BP 2 %. Une dose initiale de 20 mg (1,0 mL) de Décanoate de flupentixol injection BP 2 % est généralement bien tolérée; cependant, une dose d'essai de 5 mg (0,25 mL) de Décanoate de flupentixol injection BP 2 % est recommandée pour les patients âgés, frêles et cachectiques ainsi que pour ceux dont les antécédents personnels ou familiaux portent à croire à une prédisposition aux réactions extrapyramidales. Au cours des 5 à 10 jours suivants, il faut

surveiller attentivement la réponse thérapeutique et l'apparition des symptômes extrapyramidaux. Pendant ce temps, on peut continuer d'administrer les neuroleptiques oraux; il faut toutefois en diminuer la dose.

Chez les patients qui ont déjà reçu des neuroleptiques dépôt à action prolongée et qui présentent une bonne tolérance à ces médicaments, une dose initiale de 20 à 40 mg (1,0 à 2,0 mL) de Décanoate de flupentixol injection BP 2 % peut être adéquate.

Il faut déterminer les doses subséquentes et la fréquence de l'administration pour chaque patient. Il n'existe aucune comparaison fiable entre les doses d'un neuroleptique à action brève et le flupentixol dépôt. Il est donc nécessaire de personnaliser la dose du médicament à action prolongée.

Sauf chez les patients très sensibles, une seconde dose de 20 mg (1,0 mL) à 40 mg (2,0 mL) de Décanoate de flupentixol injection BP 2 % peut être administrée 4 à 10 jours après l'injection initiale. Les ajustements posologiques subséquents sont établis en se basant sur la réponse du patient, mais dans la plupart des cas, il est possible d'obtenir une maîtrise adéquate avec 20 à 40 mg (1,0 à 2,0 mL) de Décanoate de flupentixol injection BP 2 % à toutes les 2 ou 3 semaines. On a découvert que la quantité optimale de médicament varie selon les circonstances cliniques et la réponse individuelle. Des doses supérieures à 80 mg (4,0 mL) de Décanoate de flupentixol injection BP 2 % ne sont généralement pas jugées nécessaires, même si des doses plus élevées ont parfois été administrées à certains patients.

Bien que la réponse à une seule injection persiste généralement pendant 2 à 3 semaines, elle peut durer jusqu'à 4 semaines ou davantage, surtout lorsque des doses plus élevées sont administrées. Puisque les doses plus élevées augmentent l'incidence de réactions extrapyramidales et des autres effets indésirables, il ne faut pas augmenter la dose dans le seul but de prolonger les intervalles entre les injections. Avec des doses plus élevées, l'action de Décanoate de flupentixol injection BP peut varier davantage et, pour cette raison, les augmentations des doses unitaires ne devraient pas excéder 20 mg (1,0 mL) de Décanoate de flupentixol injection BP 2 %. Après avoir ajusté adéquatement la dose, une surveillance et une évaluation régulières et continues sont jugées essentielles afin de permettre tout ajustement nécessaire pour s'assurer que la dose individuelle efficace la plus faible est utilisée et éviter les effets indésirables ennuyeux.

Les patients qui nécessitent des doses plus élevées de Décanoate de flupentixol injection BP pour maîtriser les symptômes de la schizophrénie et/ou qui se plaignent d'inconfort avec une injection de fort volume peuvent recevoir de Décanoate de flupentixol injection BP 10 % (100 mg/mL) de préférence à Décanoate de flupentixol injection BP 2 % (20 mg/mL).

COMME AVEC TOUTES LES INJECTIONS HUILEUSES, IL EST IMPORTANT DE PRATIQUER UNE ASPIRATION AVANT L'INJECTION AFIN D'ÉVITER UNE INJECTION INTRAVASCULAIRE PAR INADVERTANCE.

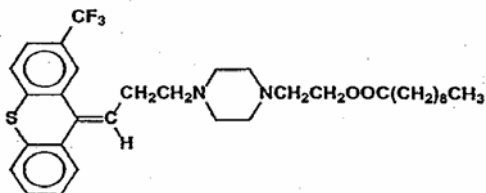
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Décanoate de flupentixol BP

Nom chimique : (Z)-2-{4-[3-(2-trifluorométhylthioxanthèn-9-ylidène) propyl]piperazin-1-yl}éthyl décanoate.

Formule développée :



Formule moléculaire : C₃₃H₄₃F₃N₂O₂S

Poids moléculaire : 588,82 g/mol

Description : Huile visqueuse jaune.

Eau :	Très faiblement soluble
Éthanol :	Soluble
Éther et chloroforme :	Facilement soluble

COMPOSITION

Chaque mL de Décanoate de flupentixol injection BP 2 % contient 20 mg de décanoate de flupentixol dans de l'huile végétale [triglycérides à chaînes moyennes (huile de noix de coco)].

Chaque mL de Décanoate de flupentixol injection BP 10 % contient 100 mg de décanoate de flupentixol dans de l'huile végétale [triglycérides à chaînes moyennes (huile de noix de coco)].

Décanoate de flupentixol injection BP 2 % est disponible en fioles ambrées de 10 mL, boîtes de 1.

Décanoate de flupentixol injection BP 10 % est disponible en fioles ambrées de 2 mL, boîtes de 1.

BOUCHON SANS LATEX : Le bouchon ne contient aucun caoutchouc naturel sec.

Fioles multidoses. Jeter toute portion inutilisée 6 mois après la première ponction.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Décanoate de flupentixol injection BP doit être conservé entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière. Garder hors de portée des enfants.

MODE D'EMPLOI : Comme c'est le cas pour tout autre produit parentéral, on doit inspecter la solution injectable visuellement avant de l'administrer, chaque fois que la solution et le contenant le permettent, pour vérifier sa transparence et la présence de particules, d'un précipité, d'une décoloration et d'une fuite. Les solutions injectables troubles ou présentant des particules, un précipité, une décoloration ou une fuite ne doivent pas être administrées.

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU CONSOMMATEUR

Veillez lire le présent feuillet attentivement avant de commencer à prendre votre médicament, même si ce n'est pas la première fois que vous avez à le prendre. Gardez le feuillet à portée de la main afin de pouvoir le consulter au besoin. Pour de plus amples renseignements ou encore pour obtenir des conseils, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Qu'est-ce que Décanoate de flupentixol injection BP?

- Décanoate de flupentixol injection BP est un médicament d'ordonnance à longue durée d'action qui appartient à une classe de médicaments utilisés pour le traitement de la schizophrénie.

- On vous a prescrit du décanoate de flupentixol en solution injectable, et l'injection vous sera donnée par un médecin ou une infirmière. Le décanoate de flupentixol est efficace lorsqu'il est administré aussi peu souvent qu'une fois toutes les 2 à 3 semaines.
- Le décanoate de flupentixol n'est pas recommandé chez les enfants.

Que dois-je faire avant de commencer à prendre Décanoate de flupentixol injection BP?

Avant de prendre du décanoate de flupentixol, voici ce que vous devez dire à votre médecin:

- les troubles ou maladies dont vous souffrez ou avez déjà souffert, en particulier le glaucome, tout antécédent de battements cardiaques irréguliers et de cancer du sein.
- si vous avez déjà pris du décanoate de flupentixol ou un autre médicament pour la schizophrénie et si vous avez eu des problèmes.
- si vous prenez d'autres médicaments d'ordonnance ou en vente libre, surtout des hypnotiques et des sédatifs.
- si vous devez subir une intervention chirurgicale, car il est essentiel que chaque médecin que vous consultez sache que vous prenez du décanoate de flupentixol en solution injectable.
- si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, ou si vous allaitez, car le décanoate de flupentixol ne doit pas être administré à des femmes en âge d'avoir des enfants ou qui allaitent, à moins que, de l'avis du médecin, les avantages du médicament l'emportent sur ses risques pour le fœtus ou l'enfant.
- si vous buvez beaucoup d'alcool, et ce, de façon régulière.
- si vous souffrez de problèmes au foie, d'une maladie rénale, de troubles cardiaques graves, de lésions au cerveau, d'artères gravement bloquées, de la maladie de Parkinson ou si vous avez déjà eu des convulsions.
- si vous avez déjà souffert de problèmes sanguins.
- si vous êtes allergique au décanoate de flupentixol (dénomination commune de Décanoate de flupentixol injection BP) ou à l'un des ingrédients de Décanoate de flupentixol injection BP (p. ex., triglycérides à chaînes moyennes), aux thioxanthènes ou à d'autres phénothiazines.

Comment dois-je prendre Décanoate de flupentixol injection BP?

Certains effets indésirables graves exigeant des soins immédiats peuvent survenir, et sont difficilement prévisibles. Par conséquent, l'évaluation de la tolérabilité et de la réponse de même que l'instauration d'un traitement d'entretien approprié passent par une stabilisation minutieuse de chaque patient, sous la supervision étroite et constante d'un médecin.

- On vous a prescrit du décanoate de flupentixol en solution injectable, et l'injection vous sera donnée par un médecin ou une infirmière. Il est très important que vous vous présentiez à vos rendez-vous pour vos injections.
- Si vous ratez un rendez-vous, communiquez avec votre médecin dès que possible pour en prendre un autre.
- Consultez votre médecin avant de prendre un autre médicament, même un médicament en vente libre. Certains produits, dont l'alcool, les somnifères ou les sédatifs, peuvent provoquer des effets indésirables additionnels lorsqu'ils sont pris en même temps que le décanoate de flupentixol.

Quels sont les effets secondaires de Décanoate de flupentixol injection BP?

Comme tout autre médicament, le décanoate de flupentixol en solution injectable peut causer des effets secondaires. Il se peut que vous n'en ayez aucun. Chez la plupart des patients, ces effets secondaires sont mineurs et temporaires. Ils peuvent toutefois être graves. Consultez votre médecin si vous manifestez l'un ou l'autre de ces effets secondaires, ou d'autres effets secondaires.

Voici quelques effets secondaires signalés chez des patients prenant du décanoate de flupentixol :

- Vous pourriez avoir une réaction allergique. Si vous faites de la fièvre (augmentation de la température du corps) ou si vous avez des douleurs à la bouche, aux gencives ou à la gorge pendant que vous prenez du décanoate de flupentixol, communiquez avec votre médecin **immédiatement**.
- Lorsque vous commencez à prendre du décanoate de flupentixol, vous pourriez vous sentir somnolent ou avoir envie de dormir. Vous ne devez donc pas conduire ni faire fonctionner d'appareils dangereux tant que vous n'êtes pas certain que le décanoate de flupentixol ne nuit pas à votre capacité de concentration et d'attention.
- Les spasmes musculaires, les raideurs, les tremblements et les mouvements incontrôlés peuvent indiquer que vous souffrez d'un syndrome appelé dyskinésie tardive. Différentes parties du corps peuvent être atteintes, par exemple la langue, le visage, la bouche, les mâchoires, les yeux, les mains, les bras et les jambes. De petits mouvements incontrôlables de la langue peuvent être un signe précoce du syndrome. Si l'on arrête le traitement dès que l'on remarque ces symptômes, le syndrome pourrait ne pas progresser. La dyskinésie tardive peut être permanente, même si le traitement par décanoate de flupentixol prend fin. Communiquez immédiatement avec votre médecin si cela vous arrive.
- Au nombre des autres effets secondaires possibles, citons : sécheresse de la bouche, étourdissements, vision brouillée ou modifiée, constipation, production excessive de salive ou de sueur, difficulté à uriner, baisse de la tension artérielle, augmentation de la fréquence cardiaque, fluctuation du poids corporel, éruptions cutanées, diminution du désir sexuel ou de la fonction sexuelle et, chez la femme, perturbations du cycle menstruel.

Si vous croyez constater un des effets énumérés ou tout autre effet indésirable au cours de votre traitement par décanoate de flupentixol, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

- Une affection grave appelée syndrome malin des neuroleptiques a été signalée chez certains patients prenant des médicaments comme le décanoate de flupentixol. Les symptômes incluent: fièvre, raideurs musculaires, confusion, diminution de l'état de conscience, battements cardiaques irréguliers et transpiration. Allez au service des urgences de l'hôpital le plus proche si vous croyez que cela vous arrive.

Si vous avez des symptômes qui vous inquiètent, même si vous pensez que ces problèmes ne sont pas liés au médicament et même s'ils ne sont pas énumérés ici, vous devez aussi en parler à votre médecin.

Que dois-je faire en cas de dose oubliée ou de surdose?

- Le décanoate de flupentixol doit être administré sous la supervision d'un médecin ayant la compétence nécessaire. Les mesures à prendre en cas de surdose ou de dose omise doivent être laissées à la discrétion d'un médecin qui connaît bien les solutions injectables par voie intramusculaire.

Comment dois-je conserver Décanoate de flupentixol injection BP?

- Décanoate de flupentixol injection BP doit être conservé entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière. Fioles multidoses. Jeter toute portion inutilisée 6 mois après la première ponction.
- Garder hors de portée des enfants.
- Vous devez jeter, en lieu sûr, toute portion inutilisée de Décanoate de flupentixol injection BP ou toute la fiole dont la date de péremption précisée sur l'étiquette est échu.

À qui dois-je m'adresser si j'ai des questions sur Décanoate de flupentixol injection BP?

- Si vous avez des questions sur le décanoate de flupentixol, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez aussi communiquer avec le fabricant, Sandoz Canada Inc. (dont l'adresse est indiquée à la fin de ce feuillet).

Que contient Décanoate de flupentixol injection BP?

Décanoate de flupentixol injection BP contient du décanoate de flupentixol, l'ingrédient actif, dans de l'huile végétale [triglycérides à chaînes moyennes (huile de noix de coco)].

Qui commercialise Décanoate de flupentixol injection BP?

Décanoate de flupentixol injection BP est fourni par :

Sandoz Canada Inc.

145 Jules-Léger

Boucherville, QC, Canada

J4B 7K8

1-800-361-3062

RAPPEL : Décanoate de flupentixol injection BP est prescrit pour votre usage seulement. N'en donnez à personne.

PHARMACOLOGIE

Le flupentixol diminue l'activité spontanée chez les souris et provoque un état cataleptique tel que déterminé par le test de la tige verticale. Le médicament antagonise le comportement stéréotypé provoqué par les amphétamines et le rongement compulsif provoqué par l'apomorphine chez les rats ainsi que le rongement compulsif provoqué par le méthylphénidate chez les souris. Il est également efficace pour prévenir les vomissements provoqués par l'apomorphine chez les chiens.

Le flupentixol inhibe la réponse conditionnée d'évitement et, à fortes doses, la réponse non conditionnée d'évitement chez les rats. Il libère également le comportement conflictuel supprimé chez les rats.

Le flupentixol assure une certaine protection contre la stimulation provoquée par les amphétamines et potentialise l'effet des barbituriques sur le sommeil. Il protège les rats contre les convulsions provoquées par l'isoniazide et le pentétrazol et, à fortes doses, contre les convulsions provoquées par les chocs électriques.

Le flupentixol a une très faible activité anticholinergique sur l'iléon isolé de cobaye et une faible activité adrénolytique. Il n'inhibe ni la monoamine-oxydase ni le recaptage des transmetteurs adrénériques des terminaisons nerveuses adrénériques.

Le flupentixol antagonise l'effet de la dopamine sur l'AMP cyclique du pédoncule olfactif et du noyau accumbens chez le rat et antagonise l'agoniste dopaminergique 2-amino-6, 7-dihydroxyl-1, 2, 3, 4 tétrahydro-naphtalène dans le striatum.

Sauf pour de légères baisses de la tension artérielle associées à l'administration intraveineuse du médicament, ce dernier n'a aucun effet sur le système cardio-vasculaire du chien. Le flupentixol a également entraîné une baisse de la tension artérielle chez les rats et les chats anesthésiés.

À l'instar de la plupart des autres neuroleptiques, le flupentixol inhibe le facteur inhibant la prolactine, entraînant ainsi une augmentation des teneurs sériques en prolactine.

Pharmacocinétique : Des études sur le ³H-décanoate de flupentixol réalisées chez le rat et le chien ont révélé que le décanoate de flupentixol diffuse lentement de la solution huileuse vers le liquide extracellulaire à partir duquel il est distribué dans les différents tissus de l'organisme via la circulation sanguine. Il a été démontré que la demi-vie du médicament, calculée à partir des données d'élimination, est de 8 jours chez le rat et d'environ 12 jours chez le chien. Le pic sérique est atteint au cours des premières 24 heures chez le rat et 7 jours après l'injection chez le chien, mais on observe des concentrations importantes de radioactivité pendant une période pouvant atteindre 5 semaines après l'administration. Le décanoate de flupentixol est hydrolysé efficacement *in vivo* en flupentixol, lequel se retrouve dans tous les tissus de l'organisme.

Les concentrations de flupentixol les plus élevées, que l'on a mesurées en quantifiant la radioactivité, se retrouvent dans les poumons, le foie et la rate, alors que la concentration est considérablement plus faible dans le cerveau et n'excède que légèrement la concentration sanguine. Le flupentixol est métabolisé par sulfoxydation, déalkylation (division du groupe éthanolique distal dans la chaîne latérale) et glucuroconjugaison. Les composés plus hydrophiles (dérivés sulfoxydes et glucuronides) sont excrétés dans les urines alors que les composés plus lipophiles (flupentixol et déalkyl-flupentixol) sont excrétés dans les fèces. L'excrétion fécale est quantitativement dominante. Les métabolites du flupentixol sont dépourvus d'activité psychopharmacologique.

TOXICOLOGIE

La DL₅₀ du décanoate de flupentixol administré par voie parentérale est supérieure à 200 mg/kg chez le rat. Les souris qui ont reçu 400 mg/kg par voie orale ou parentérale ont survécu pendant 3 jours. La majorité d'entre elles sont mortes de 4 à 10 jours après avoir été mises sous sédation et être devenues incapables de manger ou boire.

L'administration de 10 ou de 15 mg/kg de décanoate de flupentixol 2 fois par semaine à des rats pendant 7 semaines a été associée à une certaine inhibition de la croissance secondaire à la sédation. Il en est résulté une diminution de la consommation de nourriture, une baisse de la numération érythrocytaire (mâles seulement) et une augmentation du taux sérique de créatinine. À l'autopsie, la seule observation importante, outre une légère diminution du poids du foie chez les mâles, a été une réaction sous-cutanée localisée autour des gouttelettes d'huile. Pendant une période de récupération de 10 semaines, les gouttelettes ont disparu graduellement, mais pas complètement.

Des chiens ont reçu 0, 2 et 6 mg/kg/semaine par voie intramusculaire pendant 26 semaines. Les seules observations importantes ont été une réaction locale marquée à quelques gouttelettes d'huile encapsulées au point d'injection, un léger œdème de la glande poplitée (16^e semaine), une fibrose inter- et intra-musculaire accompagnée d'une hyperplasie des ganglions lymphatiques poplités et une augmentation transitoire, apparemment dose-dépendante, des alpha-globulines en parallèle à une baisse des bêtaglobulines et des gamma-globulines.

Études sur la reproduction : Le décanoate de flupentixol a été administré au jour 6 de la période de gestation à des souris et à des rates (10 et 20 mg/kg par voie sous-cutanée) de même qu'à des lapines (2 et 6 mg/kg par voie intramusculaire). Les femelles gravides n'ont pas subi d'effet défavorable. On a toutefois observé un effet abortif chez les souris qui recevaient 20 mg/kg.

Lors d'études sur la reproduction où l'on a administré du chlorhydrate de flupentixol, on a noté un effet avortif similaire chez les souris et les lapines. Chez les rates, on a observé des effets fœtotoxiques (diminution du taux de conception, augmentation du nombre de résorptions fœtales, retards de croissance et piètres performances au niveau du sevrage). Quatre cas de division du voile du palais sont survenus dans trois portées de ratons recevant 50 ou 25 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

1. Astrup, C. et al. A Study of Flupenthixol Decanoate and Pipotiazine Undecylenate in Schizophrenics. *Acta Psychiatr. Scand.* 50(5): 481-491, 1974.
2. Carney, M.W.P. and Sheffield, B.F. The Long-Term Maintenance Treatment of Schizophrenic Out-Patients with Depot Flupenthixol. *Curr. Med. Res. Opin.* 1(7): 423-426, 1973.
3. Carney, M.W.P. and Sheffield, B.F. Comparison of Antipsychotic Depot Injections in the Maintenance Treatment of Schizophrenia. *Br. J. Psychiatry.* 129: 476-481, 1976.
4. Chowdhury, M.E.H. and Chacon, C. Depot Fluphenazine and Flupenthixol in the Treatment of Stabilized Schizophrenics. A Double Comparative Trial. *Compr. Psychiatry.* 21:135-139, 1980.
5. Dogliani, P. et al. Clinical Observations on the Therapeutic Activity of Flupenthixol in the Treatment of Chronic Schizophrenia. *Arzneimittel-Forsch.* 20: 1126-1140, 1970.
6. Gerlach, J. et al. Peroral and Parenteral Administration of Long-Acting Neuroleptics: A Double-Blind Study of Penfluridol compared to Flupenthixol Decanoate in the Treatment of Schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 52: 132-144, 1975.
7. Gibson, A.C. Depot Injections and Tardive Dyskinesia. *Br. J. Psychiatry.* 133: 361-365, 1978.
8. Gottfries, C.G. and Green, L. Flupenthixol Decanoate in Treatment of Out-Patients. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 255: 15-24, 1974.
9. Gottfries, C.G. Flupenthixol and Trifluoperazine: A Double-Blind Investigation in the Treatment of Schizophrenics. *Br. J. Psychiatry.* 119: 547-548, 1971.
10. Hamilton, M. et al. A Comparative Trial of the Decanoates of Flupenthixol and Fluphenazine. *Psychopharmacology.* 64: 225-229, 1979.
11. Johnson, D.A.W. and Malik, N.A. A Double-Blind Comparison of Fluphenazine Decanoate and Flupenthixol Decanoate in the Treatment of Acute Schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 51: (4) 257-267, 1975.
12. Johnstone, E.C. et al. The Outcome of Severe Acute Schizophrenic Illnesses after One Year. *Br. J. Psychiatry.* 134: 28-33, 1979.
13. Kelly, H.B. et al. Clinical and Social Comparison of Fluphenazine Decanoate and Flupenthixol Decanoate in the Community Maintenance Therapy of Schizophrenia. *Int. Pharmacopsychiatry.* 12: 54-64, 1977.

14. Knights, A. et al. Depressive and Extrapyrarnidal Symptoms and Clinical Effects: A Trail of Fluphenazine *versus* Flupenthixol in Maintenance of Schizophrenic Out-Patients. Br. J. Psychiatry. 135: 515-523, 1979.
15. McCreadie, R.G. et al. High Dose Flupenthixol Decanoate in Chronic Schizophrenia. Br. J. Psychiatry. 135: 175-179, 1979.
16. Nielsen, I.M. et al. The Comparative Pharmacology of Flupenthixol and Some Reference Neuroleptics. Acta Pharmacol. Toxicol. 33: 353-362, 1973.
17. Pinto, R. et al. A Double-Blind Comparison of Flupenthixol Decanoate and Fluphenazine Decanoate in the Treatment of Chronic Schizophrenia. Acta Psychiatr. Scand. 60 (4): 313- 322, 1979.
18. Poeldinger, W. Comparative Clinical Psychiatric Results with Thioxanthene Derivatives with Special Reference to Flupenthixol. Arzneimittel-Forsch. 17: 1133-1135, 1967.
19. Trueman, H.R. and Valentine, M.G. Flupenthixol Decanoate in Schizophrenia. Br. J. Psychiatry. 124: 58-59, 1974.
20. FLUANXOL[®] Depot Injection (Flupenthixol Decanoate Injection) 2% and 10%. Lundbeck Canada Inc. Product Monograph. Revised: June 4, 2007.