

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrFLUANXOL[®]
Comprimés de flupentixol
(sous forme de dichlorhydrate de flupentixol)
0,5 mg, 3 mg et 5 mg

PrFLUANXOL[®] DÉPÔT
Injection intramusculaire de décanoate de flupentixol
Décanoate de flupentixol à 2 % et à 10 %

Antipsychotique

Lundbeck Canada Inc.
2600 Alfred-Nobel
Suite 400
St-Laurent, QC
H4S 0A9

Date de révision :
12 Décembre 2017

N° de contrôle de la présentation : 209135

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	15
SURDOSAGE	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	24
INFORMATION PHARMACEUTIQUE	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	25
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	33

PrFLUANXOL®
Comprimés de flupentixol
(sous forme de dichlorhydrate de flupentixol)

PrFLUANXOL® DÉPÔT
Injection intramusculaire de décanoate de flupentixol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 0,5 mg; 3 mg; 5 mg	Betadex, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, fécule de maïs, talc, oxyde ferrique jaune, jaune soleil FCF (laque d'aluminium FC&C jaune n° 6), huile végétale, eau
Injection intramusculaire	Dépôt / 2 %, 10 %	Triglycérides à chaînes moyennes

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés Fluanxol (dichlorhydrate de flupentixol) et la solution injectable Fluanxol Dépôt (décanoate de flupentixol) sont indiqués dans :

- le traitement d'entretien chez les patients qui souffrent de schizophrénie chronique et dont les principaux symptômes ne comprennent pas l'excitation, l'agitation et l'hyperactivité.

Gériatrie (> 65 ans) : La pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité du flupentixol chez les patients âgés souffrant de schizophrénie n'ont pas fait l'objet d'une évaluation systématique dans le cadre d'essais cliniques. On doit donc se montrer prudent au moment de

choisir la dose à administrer à un patient âgé, étant donné la plus grande fréquence de dysfonctionnements hépatiques, rénaux et cardiaques dans cette population.

Pédiatrie (< 18 ans) : Puisque l'innocuité et l'efficacité du flupentixol n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans, l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue aux thioxanthènes, au flupentixol ou à tout autre ingrédient de la préparation ou composante du contenant (liste complète sous FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT). Il ne faut pas écarter la possibilité d'une réaction croisée impliquant les thioxanthènes et les dérivés de la phénothiazine.
- Intoxication par l'alcool, les barbituriques ou les opiacés
- Dépression du SNC, quelle qu'en soit la cause, état comateux, lésion cérébrale sous-corticale confirmée ou soupçonnée, collapsus cardiovasculaire
- Lésion hépatique, insuffisance cérébrovasculaire ou rénale et troubles cardiovasculaires graves

Le flupentixol n'est pas indiqué chez les patients psychotiques très agités, ceux qui souffrent d'une psychonévrose ni les patients âgés confus ou agités. À l'instar des phénothiazines, le flupentixol ne doit pas être administré en concomitance avec de fortes doses d'hypnotiques, car il existe un risque de potentialisation.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un trouble neurologique rare, parfois mortel, associé à l'utilisation d'antipsychotiques, y compris le flupentixol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique et EFFETS INDÉSIRABLES).

Patients âgés atteints de démence

Selon diverses analyses de 13 essais avec placebo sur des antipsychotiques atypiques (durée type de 10 semaines) menés chez des patients âgés atteints de démence, le taux de mortalité était en moyenne 1,6 fois plus élevé chez ceux qui étaient sous traitement médicamenteux. Les causes de décès étaient variées, mais la plupart des décès semblaient d'origine cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex., pneumonie). Des études d'observation donnent à penser que le traitement par un antipsychotique traditionnel, comme le traitement par un antipsychotique atypique, pourrait augmenter la mortalité. La contribution de l'antipsychotique à l'augmentation de la mortalité – par opposition à des caractéristiques du

patient – n'est pas claire. Le flupentixol n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints de démence.

Effets indésirables liés à l'accumulation du médicament

Il convient d'évaluer périodiquement les patients soumis à un traitement prolongé, surtout s'ils reçoivent de fortes doses, afin de déterminer s'il est possible de diminuer la dose d'entretien ou de mettre fin au traitement de sorte à réduire le risque de survenue d'effets indésirables liés à l'accumulation du médicament.

Effets anticholinergiques

Bien que les propriétés anticholinergiques du flupentixol soient relativement faibles, il faut utiliser ce médicament avec prudence en présence d'un glaucome connu ou soupçonné. Voir OPHTALMOLOGIQUE pour en savoir davantage.

La prudence est également de mise chez les patients qui peuvent être exposés à une chaleur extrême ou aux insecticides organo-phosphorés, ou qui prennent de l'atropine ou des substances apparentées. On a parfois rapporté des cas d'iléus paralytique, surtout chez les patients âgés, lors de l'emploi concomitant de plusieurs médicaments ayant des effets anticholinergiques.

Effet antiémétique

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

Cardiovasculaire

Cardiotoxicité : Comme d'autres agents de la classe des antipsychotiques, le flupentixol peut prolonger l'intervalle QT. Or, une prolongation persistante de l'intervalle QT peut accroître le risque d'arythmies malignes. Par conséquent, la prudence s'impose lors de l'utilisation du flupentixol chez les patients vulnérables (hypokaliémie, hypomagnésémie ou prédisposition génétique) et ceux qui ont des antécédents de troubles cardiovasculaires, p. ex. prolongation de l'intervalle QT, bradycardie importante (< 50 battements par minute), infarctus du myocarde aigu récent, insuffisance cardiaque non compensée ou arythmie cardiaque. Il convient également d'éviter la prise concomitante d'autres antipsychotiques.

La prolongation de l'intervalle QT par un antipsychotique peut être aggravée par l'utilisation concomitante d'autres médicaments qui augmentent notablement cet intervalle. Il convient donc d'éviter la prise concomitante de ce type de médicaments (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Maladies cardiovasculaires : On doit se montrer prudent lorsqu'on administre du flupentixol aux patients souffrant d'artériosclérose sévère ou à ceux qui pourraient être sujets à l'apparition de troubles de la conduction.

Accidents vasculaires cérébraux : Lors d'essais cliniques avec randomisation et placebo menés dans une population sous antipsychotique atypique pour cause de démence, le risque d'effet indésirable vasculaire cérébral a été multiplié par trois environ. On ignore le mécanisme à l'origine de cette hausse du risque. On ne peut pas exclure la possibilité d'une augmentation du risque pour d'autres antipsychotiques ou d'autres populations. Le flupentixol n'est pas indiqué chez les patients atteints de démence.

Maladies vasculaires : Le flupentixol doit être utilisé avec prudence en présence de facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'antécédents d'AVC.

Thromboembolie veineuse : On a fait état de la survenue de thromboembolies veineuses (TEV) pendant la prise d'antipsychotiques. On doit repérer tous les facteurs de risque de TEV avant et pendant le traitement par le flupentixol, puis prendre des mesures prophylactiques.

Endocrinien/métabolisme

Hyperprolactinémie : Les neuroleptiques élèvent le taux de prolactine; cette élévation persiste pendant un traitement au long cours. Des expériences sur des tissus en culture indiquent qu'environ le tiers des cancers du sein chez l'humain sont prolactinodépendants in vitro, facteur possiblement important lorsqu'on envisage de prescrire un neuroleptique à une patiente ayant déjà souffert d'un cancer du sein. Bien qu'on ait signalé certains troubles tels la galactorrhée, l'aménorrhée, la gynécomastie et l'impuissance, on ignore, chez la plupart des patients, la portée clinique d'un taux sérique élevé de prolactine. On a observé une augmentation des néoplasmes mammaires chez des rongeurs soumis à un traitement au long cours par des neuroleptiques. Toutefois, ni les études cliniques, ni les études épidémiologiques menées à ce jour n'ont mis en lumière un lien entre un traitement à long terme par ces médicaments et l'oncogenèse mammaire; les données actuelles sont trop lacunaires pour être concluantes.

Une hyperprolactinémie de longue date (ou chronique) associée à un hypogonadisme peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse tant chez la femme que chez l'homme.

Hyperglycémie : Des cas d'acidocétose diabétique (ACD) ont été signalés en l'absence d'antécédents d'hyperglycémie. La glycémie et le poids corporel doivent être notés au début du traitement et surveillés régulièrement par la suite.

Troubles génito-urinaires : De rares cas de priapisme ont été signalés chez des patients sous antipsychotique, tel que le flupentixol. Cet effet indésirable n'a pas semblé dose-dépendant, quel que soit l'agent psychotrope utilisé, et n'était pas corrélé avec la durée du traitement.

Évaluation de la tolérance et de la réponse

Des effets indésirables sévères nécessitant des soins médicaux immédiats peuvent survenir, et ils sont difficiles à prévoir. Ainsi, l'évaluation de la tolérance et de la réponse ainsi que la mise en route d'un traitement d'entretien adéquat commandent une stabilisation minutieuse du patient, réalisée sous une surveillance médicale étroite et continue.

Hématologique

Des cas de neutropénie, de leucopénie, de granulocytopénie et d'agranulocytose ont été rapportés sous antipsychotique, y compris avec le décanoate de flupentixol. Un bilan sanguin complet (hémogramme) est donc recommandé avant le début du traitement par le flupentixol, puis périodiquement durant le traitement.

Hépatique/biliaire/pancréatique/rénal

On a signalé la survenue de lésions hépatiques pendant le traitement par des médicaments de cette classe. Par conséquent, il est souhaitable de demander des épreuves fonctionnelles hépatiques régulièrement, surtout au cours des premiers mois de traitement. Si ce trouble se manifeste, il faut mettre en place un traitement d'appoint et cesser l'administration du médicament.

Neurologique

Le flupentixol n'est pas recommandé chez les patients excitables, hyperactifs ou en proie à la manie; l'absence relative d'effet sédatif peut entraîner de l'agitation et de l'insomnie.

Syndrome malin des neuroleptiques : Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un syndrome parfois mortel associé à l'utilisation des neuroleptiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le SMN est caractérisé par une hyperpyrexie, une rigidité musculaire, des troubles de l'état de conscience (y compris des signes catatoniques) et des signes d'instabilité du système nerveux autonome (dont l'irrégularité du pouls ou de la tension artérielle, la tachycardie et les autres arythmies, et la diaphorèse). Le SMN peut également se manifester par une forte élévation du taux de créatine-phosphokinase, une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

L'établissement d'un diagnostic chez les patients atteints de ce syndrome est compliqué. On doit repérer les cas cliniques comprenant à la fois une affection grave (p. ex. pneumonie, infection systémique, etc.) et des signes et symptômes extrapyramidaux non traités ou inadéquatement traités. Parmi les autres éventualités importantes à prendre en considération lors du diagnostic différentiel, notons la toxicité anticholinergique centrale, le coup de chaleur, la fièvre médicamenteuse et toute affection primitive du système nerveux central.

La prise en charge du SMN commande l'arrêt immédiat du traitement antipsychotique ainsi que de tout autre traitement concomitant non essentiel. Un traitement énergique des symptômes et une étroite surveillance médicale s'imposent. En présence d'un trouble médical grave concomitant pour lequel il existe un traitement bien défini, il convient de prendre les mesures indiquées. Il n'existe pas de consensus quant au traitement médicamenteux spécifique du SMN non compliqué.

Avant de prescrire de nouveau un antipsychotique à un patient rétabli à la suite d'un épisode de SMN, on doit évaluer soigneusement la situation. Comme des récurrences du SMN ont déjà été signalées, on doit surveiller le patient de près.

Risques professionnels et effet sédatif : Bien que le flupentixol soit relativement non sédatif, il peut exercer un effet sédatif chez certains patients. Il faut donc mettre en garde les patients ambulatoires contre l'exécution de certaines activités, telles que la conduite automobile et l'utilisation d'appareils, et contre la prise concomitante d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC, car une potentialisation des effets de ces substances peut survenir.

Patients atteints de la maladie de Parkinson : La prudence est de rigueur lors de l'utilisation de flupentixol chez les patients atteints de parkinsonisme, car les antagonistes de la dopamine tel le flupentixol peuvent détériorer leur état.

Convulsions : On doit user de prudence lorsqu'on prescrit du flupentixol à des patients ayant des antécédents de troubles convulsifs, car les antipsychotiques de cette classe abaissent le seuil de déclenchement des crises.

Dyskinésie tardive : La dyskinésie tardive est un syndrome neurologique possiblement irréversible, fait de mouvements involontaires et dyskinétiques, qui peut se développer chez les patients sous traitement antipsychotique (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Il ne faut pas oublier qu'il existe un risque de dyskinésie irréversible chez les patients traités au long cours. Bien que le syndrome frappe le plus souvent les patients âgés, surtout les femmes, il est impossible de prédire, en début de traitement, chez quels patients le problème est susceptible de se manifester.

On croit que le risque de dyskinésie tardive et d'irréversibilité s'accroît proportionnellement à la durée du traitement et à l'augmentation de la dose cumulative de l'antipsychotique. Le syndrome peut toutefois survenir, bien que moins fréquemment, après l'administration d'une faible dose du médicament pendant une période relativement brève. 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 antipsychotiques. Ces derniers peuvent cependant empêcher la manifestation des signes et symptômes de l'affection, masquant éventuellement l'existence du processus morbide sous-jacent. On ignore les effets de cette dissimulation sur l'évolution à long terme du syndrome.

Dès lors, le flupentixol doit être prescrit d'une façon qui, vraisemblablement, réduira au minimum le risque de dyskinésie tardive. Comme c'est le cas pour tout antipsychotique, on doit administrer la dose la plus faible possible durant le moins de temps possible pour obtenir une réponse clinique satisfaisante. Le traitement au long cours sera réservé aux patients chez qui les bienfaits du médicament sont appréciables. On doit réévaluer périodiquement la nécessité de la poursuite du traitement.

Si des signes et symptômes de dyskinésie tardive apparaissent au cours d'un traitement par le flupentixol, on doit envisager le retrait du médicament. Cela dit, chez certains patients, la poursuite du traitement antipsychotique peut s'imposer, malgré ce syndrome.

Ophthalmologique

Effets anticholinergiques : Bien que les effets anticholinergiques du flupentixol soient de faible intensité, on doit éviter d'administrer ce médicament aux patients qui souffrent ou que l'on soupçonne de souffrir de glaucome à angle fermé.

Réactions de photosensibilité : On a signalé des cas de réactions de photosensibilité, de rétinopathie pigmentaire ainsi que de dépôts cristalliniens et cornéens liés à la prise de médicaments apparentés au flupentixol. On n'a noté que de rares cas d'opacification cristallinienne consécutifs à l'emploi de flupentixol.

Patients devant subir une intervention chirurgicale

On doit surveiller de près les patients traités par de fortes doses de flupentixol et qui doivent subir une intervention chirurgicale. En effet, un phénomène hypotensif peut survenir, auquel cas on devra réduire les doses d'anesthésiques ou de dépresseurs du SNC.

Fonctions sexuelles/reproductrices

Des effets indésirables tels que l'hyperprolactinémie, la galactorrhée, l'aménorrhée, la diminution de la libido, la dysfonction érectile et la défaillance éjaculatoire ont été signalés chez certains patients. Ces effets peuvent avoir un impact négatif sur les fonctions sexuelles mâles et/ou femelles ainsi que sur la fertilité.

En cas d'hyperprolactinémie, de galactorrhée, d'aménorrhée ou de dysfonctions sexuelles cliniquement significatives, une diminution de la dose (si possible) ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Des études sur la reproduction chez l'animal ont montré des effets toxiques sur la reproduction. Lors d'études précliniques sur la fertilité chez le rat, le flupentixol a légèrement influencé le taux de grossesses chez les rates; ces effets ont été observés à des doses bien supérieures aux doses utilisées dans la pratique clinique. (voir TOXICOLOGIE, Effets sur la reproduction)

Populations particulières

Événements vasculaires cérébraux, y compris l'accident vasculaire cérébral, chez la personne âgée atteinte de démence : On a observé un risque accru d'événement vasculaire cérébral chez des sujets déments d'essais cliniques qui recevaient certains antipsychotiques. On ignore le mécanisme qui sous-tend cette augmentation du risque. Nous n'avons pas suffisamment de données pour déterminer si le flupentixol est associé à une augmentation du risque d'événement vasculaire cérébral. Un risque accru ne peut toutefois pas être exclu. Le flupentixol n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence.

Gériatrie (> 65 ans) : La pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité du flupentixol chez les personnes âgées souffrant de schizophrénie n'ont pas fait l'objet d'une évaluation systématique dans le cadre d'essais cliniques. On doit donc se montrer prudent au moment de choisir la dose à administrer à une personne âgée, étant donné la plus grande fréquence de

dysfonctionnements hépatiques, rénaux et cardiaques dans cette population.

La mortalité chez les patients âgés atteints de psychose liée à la démence : L'efficacité et l'innocuité du flupentixol n'ont pas été étudiées chez des patients âgés atteints de psychose liée à la démence. Des études d'observation donnent à penser que les patients atteints de psychose liée à la démence qui reçoivent un antipsychotique sont exposés à un risque accru de décès. Le flupentixol n'est pas indiqué pour le traitement de la psychose liée à la démence.

Femmes enceintes et femmes qui allaitent : L'innocuité du flupentixol pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. Il ne faut donc pas prescrire ce médicament aux femmes en âge de procréer, à moins que, selon le médecin, les avantages attendus l'emportent sur les risques pour le fœtus ou le nourrisson. Comme le flupentixol n'est présent qu'en faible concentration dans le lait maternel, il n'est pas susceptible de nuire au nourrisson si l'on s'en tient aux doses thérapeutiques.

Effets non tératogènes

Les nouveau-nés exposés à un antipsychotique (y compris le flupentixol) durant le troisième trimestre de grossesse sont à risque de symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage après l'accouchement. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de troubles de l'alimentation ont été signalés chez ces nouveau-nés. Ces complications varient en sévérité : dans certains cas, les symptômes disparaissent spontanément alors que, dans d'autres cas, des soins intensifs s'imposent et l'hospitalisation doit se prolonger.

On ne doit pas administrer de flupentixol au cours de la grossesse, sauf si les bienfaits possibles du traitement pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Pédiatrie (< 18 ans) : Puisque l'innocuité et l'efficacité du flupentixol n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans, l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé dans cette population.

Dysfonctionnement rénal : Au vu du profil d'élimination du médicament, on peut raisonnablement tenir pour acquis que le dysfonctionnement rénal influe peu sur la concentration sérique de la molécule mère.

Dysfonctionnement hépatique : Nous ne disposons d'aucune donnée sur ce sujet.

EFFETS INDÉSIRABLES

La plupart des effets indésirables sont fonction de la dose. Leur fréquence et leur sévérité sont plus fortes au tout début, puis elles diminuent au fil du traitement.

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables du flupentixol les plus souvent signalés sont les symptômes extrapyramidaux, qui surviennent chez une proportion de patients pouvant atteindre 30 %.

Le flupentixol possède bon nombre des propriétés pharmacologiques des autres thioxanthenes et phénothiazines. Par conséquent, on doit tenir compte des effets indésirables de ces agents lorsqu'on prescrit du flupentixol.

Système nerveux autonome

On a observé, quoique peu fréquemment, les effets indésirables ci-après pendant la prise de flupentixol : sécheresse de la bouche, vision brouillée, constipation, ptyalisme, hyperhidrose, nausées, troubles de la miction, étourdissements, palpitations et évanouissement. Par ailleurs, on a fait état des symptômes qui suivent lors de l'utilisation de médicaments apparentés : myosis, mydriase, iléus paralytique, polyurie, congestion nasale, glaucome, tachycardie, hypotension, hypertension, fluctuations de la tension artérielle, modifications non spécifiques de l'ECG et arythmies cardiaques. En cas d'hypotension, on ne doit pas utiliser l'épinéphrine comme agent presseur, car la tension artérielle pourrait, paradoxalement, chuter encore davantage.

Système nerveux central

On a signalé la survenue de symptômes extrapyramidaux chez des patients sous flupentixol : états hypokinétiques et hyperkinétiques, tremblements, pseudoparkinsonisme, dystonie, hypertonie, acathisie, crises oculogyres, opisthotonos, hyperréflexie et dyskinésie tardive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dyskinésie tardive et voir ci-dessous). 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 par une diminution de la dose ou le recours à un antiparkinsonien anticholinergique. Les symptômes extrapyramidaux semblent plus fréquents lors des premières injections de Fluanxol Dépôt (décanoate de flupentixol); leur incidence diminue par la suite. La prescription systématique d'un antiparkinsonien à titre prophylactique n'est pas recommandée. Les réactions extrapyramidales peuvent être inquiétantes; il convient donc de mettre les patients en garde et de les rassurer.

Les autres effets du flupentixol sur le SNC ont été l'agitation, l'insomnie, l'hyperactivité, l'agitation psychomotrice, l'hypomanie, les convulsions épileptiformes, les céphalées, l'assoupissement, la somnolence, la dépression, la fatigue et l'anergie.

Dyskinésie tardive persistante : Comme c'est le cas lors de tout traitement antipsychotique, une dyskinésie tardive peut survenir chez certains patients traités au long cours, ou apparaître après l'arrêt du traitement. Le risque semble plus grand chez les patients âgés qui reçoivent de fortes doses, surtout chez les femmes. Les symptômes sont persistants et, chez certains patients, semblent irréversibles. Le syndrome se caractérise par des mouvements rythmiques involontaires de la langue, de la face, de la bouche ou des mâchoires (p. ex. protraction 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 membres.

Il n'existe aucun traitement efficace connu contre la dyskinésie tardive; les antiparkinsoniens ne soulagent généralement pas les symptômes de ce syndrome et peuvent même les aggraver. En présence de dyskinésie, il convient de cesser l'administration de tous les antipsychotiques. S'il faut reprendre le traitement, augmenter la dose ou changer d'antipsychotique, le syndrome peut être masqué. Le médecin peut atténuer le risque d'apparition de ce syndrome en ne prescrivant

des neuroleptiques que lorsqu'ils sont vraiment nécessaires et en diminuant la dose ou en mettant fin au traitement, dans la mesure du possible, lorsqu'il perçoit les manifestations de ce syndrome, surtout chez les patients de plus de 50 ans. On a évoqué la possibilité que de légers mouvements vermiculaires de la langue soient un signe précoce du syndrome et qu'il soit possible d'en stopper le développement en interrompant le traitement à ce moment (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dyskinésie tardive).

Métabolisme/endocrinien

Les effets suivants ont été signalés pendant la prise de flupentixol : changement de poids, galactorrhée, hausse du taux sérique de prolactine, 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, hypoglycémie, hyperglycémie et glycosurie.

Divers

Les patients doivent être informés du risque de constipation sévère sous flupentixol et de la nécessité de consulter un médecin s'ils deviennent constipés ou si leur constipation s'aggrave, car ils pourraient avoir besoin de laxatifs.

On a parfois signalé des cas de mort subite, inattendue et inexplicée chez des patients traités par certains dérivés de la phénothiazine. Des lésions cérébrales antérieures ou des crises d'épilepsie peuvent constituer des facteurs de prédisposition; il faut éviter d'administrer de fortes doses aux patients épileptiques. Chez plusieurs patients, on a observé, peu avant la mort, une accentuation du comportement psychotique. L'autopsie a généralement révélé une pneumonie ou une pneumopathie inflammatoire aiguë fulminante, une aspiration du contenu gastrique ou des lésions intramyocardiques.

Les effets indésirables suivants ont également été signalés lors d'un traitement par des dérivés de la phénothiazine : photosensibilité, syndrome évoquant le lupus érythémateux aigu disséminé, hypotension suffisamment grave pour entraîner un arrêt cardiaque mortel, modification du tracé de l'ECG et de l'EEG, altérations protéiniques dans le liquide céphalorachidien, œdème cérébral, asthme, œdème laryngé et œdème de Quincke. Pendant un traitement au long cours par des phénothiazines, on a observé une pigmentation cutanée ainsi que des opacités de la cornée et du cristallin.

Réactions toxiques et allergiques

On a signalé des cas d'éosinophilie, de leucopénie, d'agranulocytose, d'ictère et de hausse des taux d'ALT, d'AST ainsi que de phosphatase alcaline pendant un traitement par le flupentixol. D'autres antipsychotiques ont été associés aux problèmes suivants : purpura thrombopénique ou non thrombopénique, anémie hémolytique et pancytopénie. Si le patient a mal dans la bouche, aux gencives ou à la gorge, ou a des symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures, et si la numération leucocytaire confirme une baisse du nombre de cellules, on doit mettre fin au traitement et prendre sans délai les mesures qui s'imposent.

Enfin, on a fait état des réactions cutanées ci-après lors de la prise de flupentixol ou de médicaments apparentés : prurit, éruption, urticaire, érythème, séborrhée, eczéma, dermatite exfoliative et eczéma de contact. On ne doit pas oublier qu'il existe un risque de réaction anaphylactoïde chez certains patients.

Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables non énumérés ci-dessus, mais signalés depuis la commercialisation du flupentixol, sont indiqués ci-après.

Troubles hématologiques et lymphatiques

Des cas de thrombocytopénie, de leucopénie, de neutropénie, de granulocytopénie et d'agranulocytose ont été rapportés sous antipsychotique. Un bilan sanguin complet (hémogramme) est donc recommandé avant le début du traitement par le flupentixol, puis périodiquement durant le traitement.

Troubles cardiaques

On a signalé, comme avec d'autres médicaments de la classe des antipsychotiques, de rares cas de prolongation de l'intervalle QT, d'arythmies ventriculaires, de fibrillation ou de tachycardie ventriculaire, de torsades de pointes et de mort subite inexplicée pendant un traitement par le flupentixol.

Troubles oculaires

Difficultés d'accommodation

Troubles digestifs

Vomissements, dyspepsie, diarrhée, douleurs abdominales, flatulences

Troubles généraux

Asthénie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hyperglycémie, intolérance au glucose, augmentation de l'appétit

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

Raideur musculaire, myalgies

Troubles du système nerveux

Trouble de la parole, syndrome malin des neuroleptiques (SMN) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Troubles psychiatriques

Nervosité, confusion

Troubles rénaux et urinaires

Rétention urinaire

Troubles de l'appareil reproducteur

Aspermatisme, dysfonction érectile, gynécomastie, aménorrhée

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Dyspnée

Troubles vasculaires

Bouffées vasomotrices

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le flupentixol accroît l'effet de sédation causé par l'alcool, de même que les effets des barbituriques et des autres déprimeurs du SNC. On ne doit pas l'administrer en concomitance avec de fortes doses d'hypnotiques afin d'éviter une éventuelle potentialisation.

On ne doit pas administrer le flupentixol en concomitance avec de la guanéthidine ou des composés dont le mode d'action est semblable à celle-ci, car il peut, tout comme les autres antipsychotiques, inhiber l'effet antihypertensif de ces substances.

Il existe un phénomène d'inhibition métabolique réciproque entre de nombreux antipsychotiques et antidépresseurs tricycliques.

L'administration de métoclopramide en concomitance avec le flupentixol augmente le risque de symptômes extrapyramidaux.

Le flupentixol peut antagoniser les effets de la lévodopa et ceux des agonistes de la dopamine.

Les antipsychotiques retard à action prolongée (tels que Fluanxol Dépôt) doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments connus pour leur effet myélosuppresseur, car ces antipsychotiques ne peuvent pas, si besoin est, être éliminés rapidement de l'organisme.

Médicaments allongeant l'intervalle QT

La prolongation de l'intervalle QT par un antipsychotique peut être aggravée par l'utilisation concomitante d'autres médicaments qui augmentent notablement cet intervalle. Il convient donc d'éviter la prise concomitante de ce type de médicaments. Les classes visées sont :

- les antiarythmiques des classes Ia et III (p. ex. la quinidine, l'amiodarone, le sotalol);
- certains antipsychotiques (p. ex. la thioridazine);

- certains macrolides (p. ex. l'érythromycine); et
- certaines quinolones (p. ex. la moxifloxacin).

Cette liste n'est pas exhaustive; d'autres médicaments qui allongent considérablement l'intervalle QT (p. ex. le lithium) doivent être évités.

On doit user de prudence lors de l'utilisation de médicaments qui perturbent les électrolytes, tels que les diurétiques thiazidiques (hypokaliémie), et ceux qui augmentent la concentration plasmatique du flupentixol, car leur emploi peut accroître le risque de prolongation de l'intervalle QT et d'arythmies malignes.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Comprimés Fluanxol (dichlorhydrate de flupentixol)

On doit adapter la posologie des comprimés Fluanxol à la sévérité des symptômes et à la tolérabilité du patient. La prise d'une seule dose, le matin, convient généralement au traitement d'entretien.

L'effet antipsychotique augmente de manière proportionnelle à la dose; le patient doit s'attendre à un certain effet sédatif.

Une fois le patient stabilisé à l'aide des comprimés Fluanxol, on peut poursuivre le traitement au moyen de Fluanxol Dépôt (décanoate de flupentixol), par voie intramusculaire.

Lors du passage du flupentixol pour la voie orale au traitement d'entretien par le décanoate de flupentixol, on doit appliquer les équivalences que voici :

x mg par voie orale par jour équivaut à 4 x mg de décanoate toutes les 2 semaines; et
x mg par voie orale par jour équivaut à 8 x mg de décanoate toutes les 4 semaines.

Ainsi :

3 mg par voie orale par jour équivalent à 12 mg de décanoate toutes les 2 semaines; et
3 mg par voie orale par jour équivalent à 24 mg de décanoate toutes les 4 semaines.

On doit poursuivre le traitement oral par le flupentixol au cours de la semaine suivant la première injection, mais en diminuant graduellement la dose.

Pour les patients qui passent d'une autre préparation retard au flupentixol, les équivalences sont les suivantes : 40 mg de décanoate de flupentixol équivalent à 25 mg de décanoate de fluphénazine, à 200 mg de décanoate de flupentixol ou à 50 mg de décanoate d'halopéridol.

Fluanxol Dépôt (décanoate de flupentixol)

Le médicament commence généralement à agir 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 décanoate de flupentixol varie considérablement d'un patient à l'autre, si bien que son utilisation en traitement d'entretien nécessite une surveillance étroite.

Le décanoate de flupentixol s'injecte par voie intramusculaire profondément dans la région fessière. Si le volume à injecter excède 2 mL, il doit être fractionné en deux points d'injection. La tolérabilité locale est bonne.

Fluanxol Dépôt ne doit PAS être injecté par voie intraveineuse.

En tant que préparation retard à action prolongée, Fluanxol Dépôt s'est révélé utile pour le traitement d'entretien des patients atteints de schizophrénie chronique, non agités, stabilisés à l'aide de neuroleptiques à action brève et chez qui le passage à un médicament injectable à action prolongée semble souhaitable. Le changement de traitement doit avoir pour objectif l'obtention d'un état clinique semblable ou supérieur à l'état obtenu au moyen du traitement précédent. Afin de parvenir à la posologie optimale et de la maintenir, le changement doit se faire graduellement; par ailleurs, on doit exercer une surveillance constante au cours de la période d'ajustement posologique afin de réduire au minimum le risque de surdosage ou de suppression insuffisante des symptômes psychotiques avant l'injection suivante.

Posologie et ajustements posologiques recommandés

Comprimés Fluanxol

La posologie initiale recommandée est de 1 mg 3 fois par jour. Au besoin, on peut l'augmenter à raison de 1 mg tous les 2 ou 3 jours, jusqu'à la maîtrise adéquate des symptômes psychotiques. La posologie d'entretien habituelle est de 3 à 6 mg par jour, en doses fractionnées; cependant, certains patients ont reçu des doses quotidiennes de 12 mg, voire davantage.

Des perturbations du sommeil peuvent se manifester en début de traitement, surtout chez les patients qui ont déjà reçu des neuroleptiques ayant des effets sédatifs marqués. Le cas échéant, on peut diminuer la dose du soir.

Fluanxol Dépôt

Les patients jamais traités par un neuroleptique retard à action prolongée devraient recevoir une dose d'essai de 5 mg (0,25 mL) à 20 mg (1,0 mL) de Fluanxol Dépôt à 2 %. Une dose initiale de 20 mg (1,0 mL) de Fluanxol Dépôt à 2 % est généralement bien tolérée; cependant, on recommande l'administration d'une dose d'essai de 5 mg (0,25 mL) de Fluanxol Dépôt à 2 % chez les patients âgés, fragiles et cachectiques, et chez ceux dont les antécédents personnels ou familiaux laissent entrevoir une prédisposition aux réactions extrapyramidales. Au cours des 5 à 10 jours suivants, on doit surveiller de près la réponse au traitement et l'apparition de symptômes extrapyramidaux. Pendant ce temps, on peut poursuivre le traitement neuroleptique par voie orale, mais en diminuant graduellement la dose.

Chez les patients déjà traités par des neuroleptiques retard à action prolongée et ayant bien toléré ces médicaments, une dose initiale de 20 à 40 mg (1,0 à 2,0 mL) de Fluanxol Dépôt à 2 % peut convenir.

Par la suite, on doit fixer les doses et déterminer la fréquence d'administration pour chaque patient. Il n'existe aucune comparaison fiable entre la posologie d'un neuroleptique à action brève et le flupentixol retard. On doit donc individualiser la posologie 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 Fluanxol Dépôt à 2 % peut être administrée 4 à 10 jours après l'injection initiale. Les ajustements posologiques subséquents sont fonction de la réponse, mais dans la plupart des cas, on parvient à une maîtrise adéquate au moyen de 20 à 40 mg (1,0 à 2,0 mL) de Fluanxol Dépôt à 2 % toutes les 2 ou 3 semaines. La quantité optimale de médicament varie selon le tableau clinique et la réponse du patient. Il n'est généralement pas nécessaire de prescrire une dose de Fluanxol Dépôt à 2 % supérieure à 80 mg (4,0 mL), même si on a utilisé, à l'occasion, des doses plus fortes.

Bien que la réponse à une seule injection persiste généralement pendant 2 ou 3 semaines, elle peut durer jusqu'à 4 semaines, voire davantage, surtout avec les doses plus fortes. Cependant, comme l'incidence des réactions extrapyramidales et des autres effets indésirables est plus élevée en présence de doses plus fortes, on ne doit pas augmenter la dose dans le seul but de prolonger les intervalles entre les injections. Qui plus est, l'effet de Fluanxol Dépôt peut être plus variable lorsque les doses sont plus fortes; par conséquent, on doit augmenter la dose de Fluanxol Dépôt à 2 % par paliers de 20 mg (1,0 mL) tout au plus. Une fois l'ajustement posologique terminé, on doit absolument exercer une surveillance soutenue et réévaluer régulièrement la situation afin d'ajuster de nouveau la posologie de manière à s'en tenir à la dose efficace la plus faible et à éviter les effets indésirables incommodes.

Les patients ayant besoin de doses plus fortes de Fluanxol Dépôt pour la maîtrise des symptômes de la schizophrénie ou ceux qu'une injection de fort volume incommode peuvent recevoir Fluanxol Dépôt à 10 % (100 mg/mL) au lieu de Fluanxol Dépôt à 2 % (20 mg/mL).

Patients âgés : L'emploi du flupentixol chez les patients âgés souffrant de schizophrénie n'a pas été évalué de façon systématique. On doit donc se montrer prudent au moment de choisir la dose à administrer à un patient âgé, étant donné la plus grande fréquence de dysfonctionnements hépatiques, rénaux et cardiaques dans cette population.

Insuffisance hépatique : l'emploi du flupentixol est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : l'emploi du flupentixol est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Dose oubliée

Comprimés Fluanxol

En cas d'oubli d'une dose, prendre la dose suivante au moment prévu. Ne pas doubler la dose.

Arrêt du traitement

Comprimés Fluanxol

L'arrêt brutal du traitement par le flupentixol peut entraîner des symptômes de sevrage. Les symptômes les plus courants sont les suivants : nausées, vomissements, anorexie, diarrhée, rhinorrhée, sueurs, myalgies, paresthésies, insomnie, instabilité psychomotrice, anxiété et agitation. Vertiges, alternance de sensations de chaleur et de froid, et tremblements peuvent aussi survenir. Les symptômes apparaissent généralement de 1 à 4 jours après l'arrêt du traitement et s'atténuent en 7 à 14 jours.

L'arrêt brutal d'un traitement antipsychotique après une administration de courte durée ne pose généralement pas de problème. Toutefois, certains patients soumis à un traitement d'entretien montrent des dyskinésies passagères lorsqu'ils cessent de prendre leur médicament du jour au lendemain. Les signes ressemblent beaucoup aux manifestations de la dyskinésie tardive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dyskinésie tardive), sauf pour ce qui est de la durée. Bien que l'on ignore s'il est possible de réduire l'incidence des signes neurologiques de sevrage en procédant à un retrait graduel des antipsychotiques, cette façon de faire apparaît souhaitable.

Administration

Comprimés Fluanxol

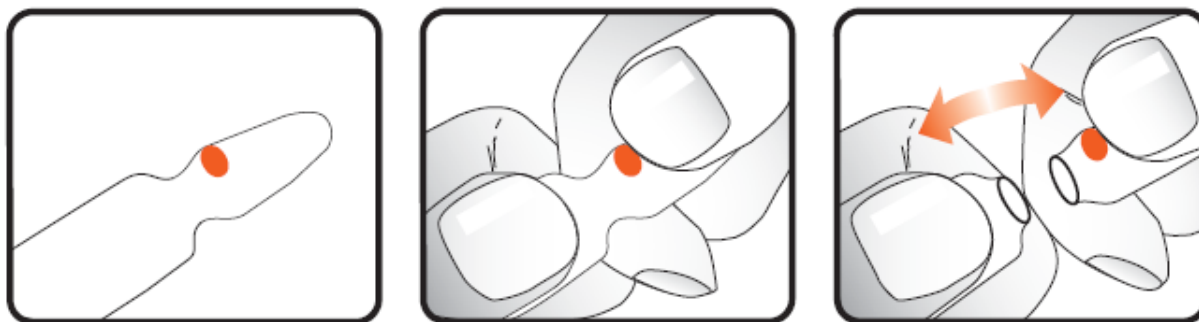
Les comprimés Fluanxol peuvent être pris avec ou sans aliments.

Fluanxol Dépôt

Comme lors de toute injection à base d'huile, on doit pratiquer une aspiration avant l'injection afin d'éviter que le produit soit administré, par inadvertance, par voie intravasculaire.

Comme on doit le faire pour tout produit parentéral, on doit toujours, lorsque la solution et le contenant le permettent, inspecter la solution injectable avant de l'administrer pour vérifier sa transparence, sa couleur et la présence de particules, d'un précipité ou d'une fuite. Les solutions troubles, de couleur anormale, contenant des particules ou un précipité ou dont le contenant fuit ne doivent pas être administrées. Jeter toute portion inutilisée.

Ouverture de l'ampoule



L'ampoule se casse dans un seul sens. Le point de rupture est situé sur le col de l'ampoule, à proximité du point rouge. La pression doit être appliquée derrière le point rouge.

Placer le point rouge face à vous et mettre les pouces de chaque côté du col, l'un d'eux sur le point rouge et l'autre sur l'étiquette. Exercer la pression vers le haut à l'aide des index et casser l'ampoule d'un coup sec. Toujours garder l'ampoule à distance au moment de la casser.

On ne doit pas mélanger le décanoate de flupentixol avec d'autres préparations retard à base d'huile de sésame, car les propriétés pharmacocinétiques des deux préparations s'en trouveraient irrémédiablement altérées.

SURDOSAGE

Pour le traitement d'une surdose possible, communiquer avec votre centre antipoison régional.

Le surdosage peut provoquer de la sédation, souvent précédée par une extrême agitation, de l'excitation, de la confusion, de la somnolence, un coma, des convulsions et de l'hyperthermie ou de l'hypothermie. Des symptômes extrapyramidaux peuvent survenir ainsi qu'un collapsus respiratoire et cardiovasculaire.

On a signalé les manifestations ci-après lors de l'administration d'une surdose de flupentixol en concomitance avec des médicaments ayant des effets cardiaques : modifications du tracé de l'ECG, prolongation de l'intervalle QT, torsades de pointes, arrêt cardiaque et arythmies ventriculaires.

On doit s'attacher à traiter les symptômes.

On doit assurer la perméabilité des voies aériennes. Une hypotension sévère impose l'injection immédiate d'un vasopresseur par voie intraveineuse, par exemple du lévartérol. On ne doit pas utiliser l'épinéphrine, car la tension artérielle pourrait chuter encore davantage. On doit recourir aux antiparkinsoniens uniquement en présence de symptômes extrapyramidaux.

Comprimés Fluanxol (dichlorhydrate de flupentixol)

En cas de surdose de comprimés Fluanxol (dichlorhydrate de flupentixol), on doit procéder immédiatement à un lavage gastrique et mettre en place des mesures de soutien cardiovasculaire et respiratoire.

Fluanxol Dépôt (décanoate de flupentixol)

Avant d'administrer d'autres injections, on doit attendre que le patient présente des signes de rechute, et on doit alors diminuer la dose.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le flupentixol est un dérivé des thioxanthènes doté de propriétés antipsychotiques.

On ignore le mode d'action exact du flupentixol. Ses effets rappellent ceux de la fluphénazine, une phénothiazine, dans la mesure où il appartient à un groupe d'antipsychotiques moins susceptibles de provoquer de la sédation et de l'hypotension, mais plus susceptibles d'entraîner des réactions extrapyramidales.

Pharmacocinétique

Dichlorhydrate de flupentixol (comprimés)

La pharmacocinétique est linéaire.

Absorption

Le dichlorhydrate de flupentixol est bien absorbé dans les voies digestives. Après une prise orale, sa biodisponibilité est d'environ 40 %. Après l'administration du médicament radiomarqué chez l'homme, les concentrations sériques maximales sont atteintes en 3 à 8 heures.

La concentration plasmatique à l'état d'équilibre est atteinte en 7 jours environ. À une posologie de 5 mg 1 fois par jour par voie orale, la concentration minimale moyenne de flupentixol à l'état d'équilibre était d'environ 1,7 ng/mL (3,9 nmol/L).

Distribution

Après radiomarquage, on a constaté que c'est dans les poumons, le foie et la rate que le flupentixol atteignait ses concentrations les plus élevées, tandis que sa concentration dans l'encéphale était considérablement moindre et un peu plus élevée seulement que sa concentration sanguine.

Le volume de distribution apparent (V_d)_β est d'environ 14,1 L/kg. La substance se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 99 %.

Métabolisme

Le flupentixol est métabolisé par sulfoxydation, désalkylation (division du groupe éthanolique distal dans la chaîne latérale) et glucuronoconjugaison. Les métabolites du flupentixol sont dépourvus d'activité psychopharmacologique.

Chez le rat, le dichlorhydrate de flupentixol est métabolisé dans le foie en dérivés sulfoxydes et glucuronides. Dans les selles, on le retrouve surtout sous forme inchangée, alors que dans l'urine, il est présent sous forme inchangée, avec les dérivés sulfoxydes et glucuronides.

Excrétion

Les métabolites plus hydrophiles (dérivés sulfoxydes et glucuronides) sont excrétés dans l'urine, alors que les composés plus lipophiles (flupentixol et désalkyl-flupentixol) sont excrétés dans les fèces. Sur le plan quantitatif, l'excrétion fécale domine.

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2\beta}$) est d'environ 35 heures, et la clairance générale moyenne (Cl_s), d'environ 0,29 L/min.

Décanoate de flupentixol (Dépôt)

La pharmacocinétique est linéaire.

Absorption

L'estérification du flupentixol permet une libération lente du médicament au point d'injection, si bien que la durée d'action est prolongée.

Des études sur le ³H-décanoate de flupentixol réalisées chez le rat et le chien ont révélé que le décanoate de flupentixol diffusait lentement de la solution huileuse vers le liquide extracellulaire, à partir duquel il était distribué dans les divers tissus de l'organisme par le sang.

Les études pharmacocinétiques visant à déterminer la concentration sanguine de flupentixol ont révélé que le médicament atteignait sa concentration maximale de 4 à 7 jours après une injection intramusculaire de 40 mg de Fluanxol Dépôt à 2 % ou à 10 %. Le flupentixol était encore décelable dans le sang 3 semaines après l'injection.

Distribution

Après radiomarquage, on a constaté que c'est dans les poumons, le foie et la rate que le flupentixol atteignait ses concentrations les plus élevées, tandis que sa concentration dans l'encéphale était considérablement moindre et un peu plus élevée seulement que sa concentration sanguine.

Le volume de distribution apparent (V_d)_β est d'environ 14,1 L/kg. La substance se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 99 %.

Métabolisme

Le flupentixol est métabolisé par sulfoxydation, désalkylation (division du groupe éthanolique distal dans la chaîne latérale) et glucuronoconjugaison. Les métabolites du flupentixol sont dépourvus d'activité psychopharmacologique.

Le décanoate de flupentixol est hydrolysé efficacement in vivo en flupentixol, présent dans tous les tissus de l'organisme.

Excrétion

La substance ayant une demi-vie d'environ 3 semaines (puisque'il s'agit d'une préparation retard), l'état d'équilibre est atteint après environ 3 mois d'administration répétée.

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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Comprimés Fluanxol (dichlorhydrate de flupentixol)

Conserver Fluanxol à la température ambiante (15 à 25 °C), dans un contenant bien fermé.

Fluanxol Dépôt (décanoate de flupentixol)

Conserver Fluanxol Dépôt à une température de 15 à 25 °C et à l'abri de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés Fluanxol (dichlorhydrate de flupentixol)

Comprimés Fluanxol à 0,5 mg : Un comprimé de couleur jaune, rond, légèrement biconvexe, pelliculé et portant la mention « FD » contient 0,5 mg de flupentixol sous forme de dichlorhydrate de flupentixol. Flacons de 100 comprimés.

Comprimés Fluanxol à 3 mg : Un comprimé de couleur ocre, rond, légèrement biconvexe, pelliculé et portant la mention « FI » contient 3,0 mg de flupentixol sous forme de dichlorhydrate de flupentixol. Flacons de 100 comprimés.

Comprimés Fluanxol à 5 mg : Un comprimé de couleur ocre, ovale, légèrement biconvexe, pelliculé et portant la mention « FK » contient 5,0 mg de flupentixol sous forme de dichlorhydrate de flupentixol. Flacons de 100 comprimés.

Outre l'ingrédient actif, à savoir le dichlorhydrate de flupentixol, chaque comprimé renferme les ingrédients non médicinaux suivants : Betadex, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, fécule de maïs, talc,

oxyde ferrique jaune, jaune soleil FCF (laque d'aluminium FC&C jaune n° 6), huile végétale, eau.

Fluanxol Dépôt (décanoate de flupentixol)

Fluanxol Dépôt à 2 % : Une ampoule ou fiole Fluanxol Dépôt à 2 % contient du décanoate de cis(Z)-flupentixol à une concentration de 20 mg/mL dans des triglycérides à chaînes moyennes.

- Boîtes de 10 x 20 mg (1 mL) ampoules de verre incolore

Fluanxol Dépôt à 10 % : Une ampoule ou fiole Fluanxol Dépôt à 10 % contient du décanoate de cis(Z)-flupentixol à une concentration de 100 mg/mL dans des triglycérides à chaînes moyennes.

- Boîtes de 10 x 100 mg (1 mL) ampoules de verre incolore

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Comprimés Fluanxol (dichlorhydrate de flupentixol)

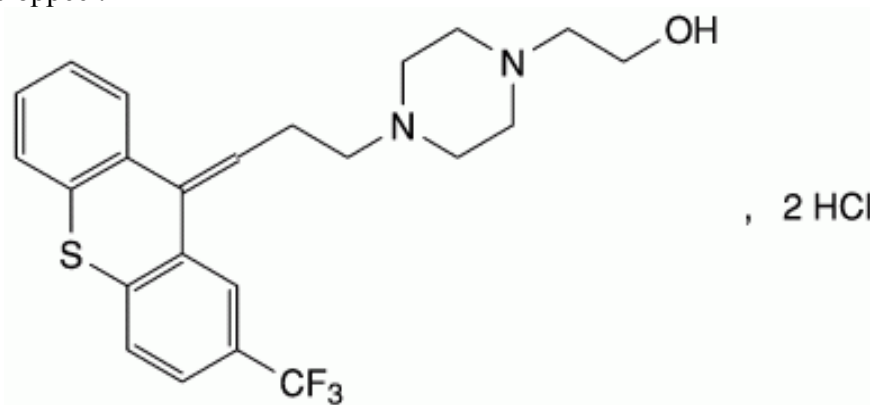
Substance pharmaceutique

Nom propre : Dichlorhydrate de flupentixol

Nom chimique : Dichlorhydrate de 2-trifluorométhyl-9-[2-hydroxyéthyl]-pipérazin-1-yl]propylidène]thioxanthène

Formule moléculaire : $C_{23}H_{25}F_3N_2OS \cdot 2HCl$

Formule développée :



La préparation commerciale de dichlorhydrate de flupentixol est un mélange d'isomères cis et trans de dichlorhydrate de flupentixol, présents selon un ratio approximatif de un pour un. Pour des raisons pratiques, l'isomère trans étant dépourvu d'activité pharmacologique, les données présentées reflètent l'activité de la préparation commerciale de dichlorhydrate de flupentixol.

Masse moléculaire : 507,45

Propriétés physiques : Poudre granuleuse de couleur blanc cassé qui dégage une légère odeur et dont le goût est amer

Solubilité : Le dichlorhydrate de flupentixol est très soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 %, très légèrement soluble dans le chloroforme et pour ainsi dire insoluble dans l'éther.

pH : pH d'une solution à 1 % dans l'eau : environ 2,5

pK : 2,5 et 5,6

Point de fusion : Environ 238 °C

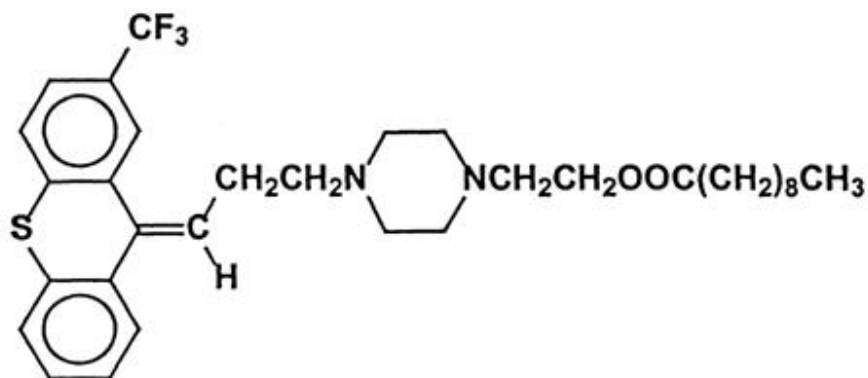
Fluanxol Dépôt (décanoate de flupentixol)

Substance pharmaceutique

Nom propre : Décanoate de cis(Z)-flupentixol

Nom chimique : Ester de l'acide décanoïque de cis(Z)-2-trifluorométhyl-9-(3-(4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazinyl)-propylidène)-thioxanthène

Formule développée :



Formule moléculaire : C₃₃H₄₃F₃N₂O₂S

Masse moléculaire : 588,82

Description : Huile visqueuse de couleur jaune qui dégage une légère odeur

Solubilité :
Eau : très légèrement soluble
Éthanol à 96 % : soluble
Éther et chloroforme : très soluble

Constante de distribution : log P (solution tampon octanol/phosphate, pH : 7,4) : ~ 6

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le flupentixol diminue l'activité spontanée chez les souris et provoque un état cataleptique, révélé 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 et par le méthylphénidate chez les souris. Il est également efficace pour prévenir les vomissements déclenchés par l'apomorphine chez les chiens.

Le flupentixol inhibe la réaction conditionnée et, à plus fortes doses, la réaction 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; chez la souris, il ne prolonge la durée du sommeil provoqué par l'alcool ou les barbituriques qu'à très fortes doses, ce qui témoigne d'un très faible effet sédatif en contexte clinique. Il protège les rats contre les convulsions causées par l'isoniazide et le pentétrazol et, à plus 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 adrénergiques des terminaisons nerveuses adrénergiques.

Le flupentixol antagonise l'effet de la dopamine sur l'AMP cyclique du pédoncule olfactif et du noyau accumbens chez le rat et antagonise le 2-amino-6, 7-dihydroxyl-1, 2,3,4 tétrahydro-naphtalène, un agoniste dopaminergique, 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 cardiovasculaire du chien. Le flupentixol a également entraîné une baisse de la tension artérielle chez des rats et des chats anesthésiés.

Comme la plupart des autres neuroleptiques, le flupentixol inhibe le facteur inhibant la prolactine, entraînant ainsi une augmentation du taux sérique de prolactine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Dichlorhydrate de flupentixol

Voie d'administration	DL ₅₀ en mg/kg	
	Souris	Rat
i.v.	71 ± 9	74 ± 10
i.p.	240 ± 47	213 ± 28
i.m.	> 400	> 400
orale	875 ± 48	1530 ± 257

Une sédation s'est installée après 15 minutes chez un chien mâle qui avait reçu une seule dose de 20 mg/kg par voie intramusculaire. La sédation a progressé et, une heure après l'injection, le chien était complètement détendu et ne présentait aucun tonus musculaire; il était impossible de

le réveiller. De 18 à 24 heures plus tard, la sédation était toujours profonde, et le chien ne pouvait se tenir sur ses pattes même si ses yeux étaient ouverts. Un comportement normal a été observé 48 heures après l'injection.

L'administration parentérale de dichlorhydrate de flupentixol a provoqué une importante réaction tissulaire localisée chez toutes les espèces.

Décanoate de flupentixol

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 de boire.

Toxicité subaiguë et toxicité à long terme

Dichlorhydrate de flupentixol

L'injection sous-cutanée, pendant 30 jours consécutifs, de doses de 1 mg/kg à des rats a entraîné, en plus des réactions locales, une certaine sédation ainsi qu'une légère baisse concomitante de la prise alimentaire et de la croissance ainsi qu'une diminution du poids de l'utérus.

Dans une étude, des rats ont reçu pendant 3 mois de 15 à 60 mg/kg/jour de dichlorhydrate de flupentixol dans leur ration alimentaire; dans une autre étude, une dose de 10 à 40 mg/kg/jour a été ajoutée à la ration alimentaire pendant 1 an. Toutes les doses ont entraîné une sédation, une diminution de la croissance et une baisse du poids de l'utérus.

On a mené deux études d'une durée de 6 mois chez le chien au moyen de doses de dichlorhydrate de flupentixol de 0,5 à 20 mg/kg/jour. Les médicaments étaient administrés par voie buccale sous la forme de comprimés. À 0,5 mg/kg, les seuls effets observés ont été une légère hausse du sodium sérique après 7 semaines d'administration, une légère baisse du sodium sérique après 19 et 25 semaines ainsi qu'un taux sérique de gamma-globuline inférieur à celui des témoins après 19 semaines (un seul animal de chaque sexe a reçu le médicament pendant 6 mois).

À 2 mg/kg, on a observé chez certains chiens une hausse du taux sérique d'alpha-globuline et de transaminase. L'autopsie a révélé une baisse des poids absolus et relatifs de l'utérus et de la prostate, et l'examen histopathologique a mis au jour la présence plus fréquente de pigments dans les cellules hépatiques.

Au cours de la première heure ayant suivi l'administration d'une dose de 20 mg/kg, on a observé une sédation progressive, une léthargie, une ataxie et un relâchement de la membrane nictitante. Au cours des 4 à 6 heures suivantes, on a observé du sommeil, de la catatonie et des frissons. Ces effets avaient disparu le lendemain matin, mais sont réapparus après chaque dose tout au long de l'étude. Après 3 ou 6 mois de traitement, on a noté une diminution du gain pondéral, et tous les animaux du groupe présentaient une hausse du taux d'alpha-globuline. Certains chiens présentaient également une hausse de la phosphatase alcaline. L'autopsie a révélé une baisse substantielle des poids absolus et relatifs de l'utérus et de la prostate, et l'examen

histopathologique a montré la présence de pigments dans les cellules hépatiques chez tous les animaux du groupe ainsi qu'une périartérite noueuse chez 3 chiens sur 6.

Décanoate de flupentixol

L'administration de 10 ou 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 prise alimentaire, une baisse du nombre d'érythrocytes (mâles seulement) et une augmentation du taux sérique de créatinine. À l'autopsie, la seule observation digne de mention, 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 des doses de 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 intermusculaire et intramusculaire accompagnée d'une hyperplasie des ganglions lymphatiques poplités et une augmentation transitoire, apparemment proportionnelle à la dose, des alpha-globulines en parallèle avec une baisse des bêta-globulines et des gamma-globulines.

Effets sur la reproduction

Dichlorhydrate de flupentixol

On a administré des doses orales de 5, 10, 15 et 25 mg/kg/jour de dichlorhydrate de flupentixol à des souris du 6^e au 12^e jour de la gestation. Les résultats laissent entrevoir un effet abortif pour toutes les doses, puisque seulement 60 % et 47 %, respectivement, des femelles traitées par les deux doses les moins fortes ont mis bas à terme. Aucune des femelles traitées par des doses plus fortes ne s'est rendue à terme. On n'a observé aucun signe évident de fœtotoxicité chez les petits des femelles qui avaient reçu les doses les moins fortes.

On a réalisé 3 études chez des rates Wistar et Sprague-Dawley. Au cours d'une expérience, on a administré la substance par gavage, à raison de 50 à 100 mg/kg/jour, du 4^e au 13^e jour de la gestation; dans une deuxième expérience, on a administré des doses de 5 à 50 mg/kg/jour, toujours par gavage, du 2^e au 21^e jour; et dans une troisième étude, on a ajouté 15 et 30 mg/kg/jour à la ration alimentaire, de la 3^e semaine ayant précédé l'accouplement jusqu'au sevrage.

À la dose de 100 mg/kg/jour, les femelles ont présenté une hypersensibilité et un retard de croissance, et 2 des femelles sont mortes avant la mise bas. Le taux de résorption était de 45 %. Dans la première étude, on a également observé des résorptions chez les animaux traités à raison de 50 mg/kg. Dans la deuxième, 2 femelles traitées à raison de 50 mg/kg sont mortes; l'incidence des résorptions était plus élevée, et les femelles dont les petits étaient viables étaient des mères médiocres, de sorte que la plupart des nouveau-nés sont morts avant le sevrage. Trois rats dans le groupe 50 mg/kg et un autre dans le groupe 25 mg/kg présentaient une division du voile du palais. Chez les animaux ayant reçu une dose de 5 mg/kg, on a observé une diminution de 50 % de la taille des portées au moment du sevrage. Dans la troisième étude, qui prévoyait

l'administration du médicament avant l'accouplement et jusqu'au sevrage, aucune naissance n'est survenue dans le groupe 30 mg/kg, et seulement une femelle a présenté un seul site de résorption, ce qui indique que la sédation excessive a perturbé l'accouplement. Dans le groupe 15 mg/kg, seulement 4 des 20 femelles ont donné naissance à des nouveau-nés viables; ils ne présentaient aucune malformation.

On a administré à des lapins néo-zélandais blancs 2, 20 et 40 mg/kg/jour de dichlorhydrate de flupentixol du 6^e au 16^e jour de la gestation. On a observé des effets abortifs dans tous les groupes posologiques ainsi qu'une hypersensibilité dans les groupes traités par les doses moyenne et forte. Chez les lapins qui recevaient la dose de 40 mg/kg, on a noté une baisse des taux d'implantation.

Décanoate de flupentixol

Le 6^e jour de la gestation, on a administré du décanoate de flupentixol 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 n'ont pas subi d'effet défavorable. On a toutefois observé un effet abortif chez les souris qui ont reçu une dose de 20 mg/kg.

Lors d'études sur la reproduction menées à l'aide de chlorhydrate de flupentixol, on a noté un effet abortif 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, retards de croissance et piètres résultats lors du sevrage). Quatre cas de division du voile du palais ont été répertoriés dans 3 portées de rats dont les mères avaient été traitées à raison de 50 ou 25 mg/kg/jour.

Pouvoir carcinogène

Dichlorhydrate de flupentixol

On a mené une étude de 104 semaines sur le pouvoir carcinogène de la substance chez le rat. Au total, 250 mâles et 250 femelles Wistar ont été répartis en 5 groupes de 50 mâles et 50 femelles. Les animaux ont reçu des doses de dichlorhydrate de flupentixol de 1,0, 3,5 ou 12 mg/kg/jour par voie orale, dans leur ration alimentaire. Deux groupes témoins ont reçu une ration alimentaire exempte de dichlorhydrate de flupentixol. À la fin des 104 semaines de traitement, tous les rats vivants ont été sacrifiés, soumis à une autopsie en bonne et due forme, et les tissus prélevés ont été conservés. Aucun signe de réaction au traitement n'a été observé, à l'exception d'une coloration rouge ou brune de la fourrure dans tous les groupes, y compris les témoins; la fréquence et la sévérité étaient cependant légèrement plus élevées chez les animaux des deux sexes traités à raison de 12 mg/kg/jour.

On a noté une réduction marquée du gain de poids corporel chez les animaux des deux sexes qui recevaient une dose de 12 mg/kg/jour. Après 104 semaines, les mâles et les femelles traités par cette dose avaient atteint un poids corporel correspondant à 70 % du poids des témoins.

Dès le début de l'étude, un niveau de croissance inférieur à celui des témoins a été observé chez les mâles traités à raison de 3,5 mg/kg/jour; au terme de l'étude, leur poids corporel correspondait à 87 % du poids des témoins. Le poids corporel des rates qui recevaient cette dose est cependant

demeuré semblable à celui des témoins pendant la totalité de la période de traitement. Sauf lors des semaines 100 et 104, on a noté une réduction significative du gain de poids corporel durant l'étude chez les mâles traités par 1,0 mg/kg/jour comparativement aux témoins. Pendant la totalité de la période de traitement, le poids corporel des rates traitées par cette dose est demeuré semblable à celui des témoins.

Dans l'ensemble, la consommation de nourriture a été notablement réduite tout au long de la période de traitement chez les animaux des deux sexes qui recevaient des doses de 12 mg/kg/jour. La consommation correspondait à 86 % de celle des témoins chez les mâles et à 83 % de celle des témoins chez les femelles. On a également observé une diminution manifeste chez les animaux des deux sexes traités à raison de 3,5 mg/kg/jour, la consommation de nourriture ayant atteint 94 % de la consommation observée chez les témoins.

Le traitement a été associé à une accumulation accrue d'hémosidérine dans le foie des femelles traitées par la dose de 12 mg/kg/jour.

On a observé une hausse statistiquement significative ($p > 0,01$) de l'incidence des adénomes hypophysaires chez les rats mâles du groupe 12 mg/kg/jour. De par leur nature et leurs caractéristiques biologiques, les autres tumeurs diagnostiquées étaient conformes aux tumeurs fréquentes chez le rat, si bien que leur présence n'a pas été jugée pertinente.

RÉFÉRENCES

1. Astrup C *et al.* A Study of Flupenthixol Decanoate and Pipotiazine Undecylenate in Schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand* 1974;50(5):481-491.
2. Carney MWP, Sheffield BF. The Long-Term Maintenance Treatment of Schizophrenic Out-Patients with Depot Flupenthixol. *Curr Med Res Opin* 1973;1(7):423-426.
3. Carney MWP, Sheffield BF. Comparison of Antipsychotic Depot Injections in the Maintenance Treatment of Schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1976;129:476-481.
4. Chowdhury MEH, Chacon C. Depot Fluphenazine and Flupenthixol in the Treatment of Stabilized Schizophrenics. A Double-Blind Comparative Trial. *Compr Psychiatry* 1980;21:135-139.
5. Dogliani P *et al.* Clinical Observations on the Therapeutic Activity of Flupenthixol in the Treatment of Chronic Schizophrenia. *Arzneimittel-Forsch* 1970;20:1126-1140.
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* 1975;52:132-144.
7. Gibson AC. Depot Injections and Tardive Dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1978;133:361-365.
8. Gottfries CG, Green L. Flupenthixol Decanoate in Treatment of Out-Patients. *Acta Psychiatr Scand* 1974;(Suppl 255):15-24.
9. Gottfries CG. Flupenthixol and Trifluoperazine: A Double-Blind Investigation in the Treatment of Schizophrenics. *Br J Psychiatry* 1971;119:547-548.
10. Gross H, Kaltenback E. Flupenthixol (Fluanxol^(R)), a New Neuroleptic Agent of the Thioxanthene Group (Clinical Observations in Psychiatric Patients). *Acta Psychiat Scand* 1965;41:42-56.
11. Hamilton M *et al.* A Comparative Trial of the Decanoates of Flupenthixol and Fluphenazine. *Psychopharmacology* 1979;64:225-229.
12. Johnson DAW, Malik NA. A Double-Blind Comparison of Fluphenazine Decanoate and Flupenthixol Decanoate in the Treatment of Acute Schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1975;51(4):257-267.
13. Johnstone EC *et al.* Mechanism of the Antipsychotic Effect in the Treatment of Acute Schizophrenia. *The Lancet* avril 1978;22:848-851.

14. Johnstone EC *et al.* The Outcome of Severe Acute Schizophrenic Illnesses after One Year. *Br J Psychiatry* 1979;134:28-33.
15. Kelly HB *et al.* Clinical and Social Comparison of Fluphenazine Decanoate and Flupenthixol Decanoate in the Community Maintenance Therapy of Schizophrenia. *Int Pharmacopsychiatry* 1977;12:54-64.
16. Knights A *et al.* Depressive and Extrapyrmidal Symptoms and Clinical Effects: A Trial of Fluphenazine versus Flupenthixol in Maintenance of Schizophrenic Out-Patients. *Br J Psychiatry* 1979;135:515-523.
17. Mamiya K *et al.* Lithium concentration correlates with QTc in patients with psychosis. *Journal of Electrocardiology* 2005;38:148-151.
18. McCreadie RG *et al.* High Dose Flupenthixol Decanoate in Chronic Schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1979;135:175-179.
19. Nielsen IM *et al.* The Comparative Pharmacology of Flupenthixol and Some Reference Neuroleptics. *Acta Pharmacol Toxicol* 1973;33:353-362.
20. Noller Nielsen I *et al.* The Comparative Pharmacology of Flupenthixol and Some Reference Neuroleptics. *Acta Pharmacol et Toxicol* 1973;33:353-362.
21. Noreik K, Rimestad S. A Therapeutic Trial of Flupenthixol. *Nord Psychiatry* 1965;19:372-379.
22. Pinto R *et al.* A Double-Blind Comparison of Flupenthixol Decanoate and Fluphenazine Decanoate in the Treatment of Chronic Schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1979;60(4):313-322.
23. Poeldinger W. Comparative Clinical Psychiatric Results with Thioxanthene Derivatives with Special Reference to Flupenthixol. *Arzneimittel-Forsch* 1967;17:1133-1135.
24. Rimestad S. Long-term Treatment with Flupenthixol. *Nordisk Medicin* 1967;78:1514-1518.
25. Trueman HR, Valentine MG. Flupenthixol Decanoate in Schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1974;124:58-59.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}FLUANXOL®

Comprimés de flupentixol
(sous forme de dichlorhydrate de flupentixol)

^{Pr}FLUANXOL® DÉPÔT

Injection intramusculaire de décanoate de flupentixol

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ^{Pr}Fluanxol® et de ^{Pr}Fluanxol® Dépôt et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de Fluanxol. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire ce dépliant attentivement avant de commencer à prendre votre médicament, même si ce n'est pas la première fois que vous avez à le prendre. Gardez ce dépliant à portée de la main afin de pouvoir le consulter au besoin.

On vous a prescrit Fluanxol pour votre usage seulement. N'en donnez à personne.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Fluanxol est un médicament d'ordonnance qui appartient à une classe de médicaments utilisés pour traiter la schizophrénie.

Fluanxol peut vous être prescrit sous forme de comprimés ou de solution injectable. Votre médecin décidera, selon les circonstances, quelle forme de Fluanxol vous convient.

Pour être efficaces, les comprimés Fluanxol doivent être pris tous les jours.

S'il vous est prescrit sous forme de solution injectable, Fluanxol vous sera administré par un médecin ou une infirmière. Sous sa forme injectable, Fluanxol est efficace à raison d'une seule injection toutes les **2 ou 3** semaines.

Les effets de ce médicament :

Fluanxol appartient à un groupe de médicaments appelés « antipsychotiques » (ou « neuroleptiques »). En agissant sur les voies nerveuses dans des régions bien définies du cerveau, ces médicaments aident à corriger certains des déséquilibres chimiques qui provoquent les symptômes de votre maladie.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous êtes allergique à l'un des ingrédients de Fluanxol (voir Les ingrédients non médicinaux sont), ou aux thioxanthènes ou à d'autres phénothiazines
- Si votre état de conscience est altéré par l'alcool ou des

médicaments tels que des barbituriques ou des opiacés, ou encore par suite d'une lésion cérébrale, d'un choc (collapsus cardiovasculaire) ou d'un état comateux

- Si vous souffrez d'une maladie du foie ou des reins, de problèmes cardiaques graves ou avez certaines artères gravement bloquées

L'ingrédient médicamenteux est :

Le comprimé Fluanxol contient du dichlorhydrate de flupentixol. La solution injectable Fluanxol Dépôt contient du décanoate de flupentixol.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés Fluanxol :

Betadex, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, fécule de maïs, talc, oxyde ferrique jaune, jaune soleil FCF (laque d'aluminium FC&C jaune n° 6), huile végétale, eau

Fluanxol Dépôt :

Huile végétale (triglycérides à chaînes moyennes)

Les formes posologiques sont :

Fluanxol est offert en comprimés et en solution injectable.

Comprimés : Les comprimés à 0,5 mg sont de couleur jaune et les comprimés à 3 et 5 mg, de couleur jaune-brun pâle.

Solution injectable : La solution injectable ^{Pr}Fluanxol® Dépôt est offerte en deux teneurs, à savoir 2 % et 10 %.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un trouble rare, mais pouvant mettre la vie en danger, du système nerveux associé à l'utilisation de médicaments tels que Fluanxol. Il se caractérise par une forte fièvre, une raideur inhabituelle des muscles, une perturbation de l'état de conscience, des sueurs et des battements de cœur rapides.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Fluanxol si :

- vous avez déjà pris Fluanxol ou un autre médicament pour traiter la schizophrénie et vous avez eu des problèmes;
- vous prenez d'autres médicaments d'ordonnance ou en vente libre;
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, ou si vous allaitez;
- vous buvez beaucoup d'alcool, et ce, de façon régulière;
- vous souffrez de la maladie de Parkinson ou avez déjà eu des convulsions;
- vous souffrez de démence;
- vous souffrez de glaucome;
- vous avez ou avez déjà eu des battements de cœur

irréguliers;

- vous ou un membre de votre famille avez déjà eu un caillot sanguin;
- vous présentez des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (p. ex. tabagisme, hypertension);
- vous présentez une hypokaliémie ou une hypomagnésémie (manque de potassium ou de magnésium dans le sang);
- vous présentez des antécédents de troubles cardiovasculaires;
- vous prenez un autre antipsychotique;
- vous êtes plus excité ou actif que la normale (Fluanxol peut intensifier ces sensations);
- vous devez subir une intervention chirurgicale; le cas échéant, assurez-vous de dire à tous les médecins consultés que vous prenez Fluanxol.
- vous êtes traité pour un cancer (dans le cas de Fluanxol Dépôt seulement)

Vous devrez dire à votre médecin de quels troubles ou maladies vous avez déjà souffert ou vous souffrez actuellement.

Effets sur les nouveau-nés :

Les enfants nés d'une mère qui prenait Fluanxol durant la grossesse ont parfois des symptômes sévères qui nécessitent une hospitalisation. Il arrive que ces symptômes disparaissent d'eux-mêmes. Envisagez la possibilité de soins médicaux urgents pour votre nouveau-né s'il a du mal à respirer, s'il est trop somnolent, s'il devient tout raide ou, au contraire, tout mou comme une poupée chiffon, s'il se met à trembler ou s'il a du mal à téter.

Effets sur la fertilité :

Des études chez l'animal ont montré que Fluanxol avait un effet sur la fertilité. Demandez conseil à votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments susceptibles d'interagir avec Fluanxol englobent :

- les antidépresseurs tricycliques;
- la guanéthidine et les médicaments similaires (utilisés pour abaisser la tension artérielle);
- les barbituriques et les médicaments similaires;
- la lévodopa et les médicaments similaires (utilisés dans la maladie de Parkinson);
- le métoprolol (utilisés dans les troubles gastro-intestinaux);
- d'autres antipsychotiques (p. ex. la thioridazine);
- les médicaments qui modifient les battements du cœur (p. ex. quinidine, amiodarone, sotalol, érythromycine, moxifloxacine, lithium).

Fluanxol peut accroître l'effet de sédation causé par l'alcool et vous rendre ainsi plus somnolent. On recommande d'éviter l'alcool pendant le traitement par Fluanxol.

Consultez votre médecin avant de prendre un autre médicament, même un médicament en vente libre et des plantes médicinales. Certains produits peuvent provoquer des effets indésirables additionnels lorsqu'ils sont pris en même temps que Fluanxol.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Comprimés Fluanxol : Il est très important que vous suiviez à la lettre les directives de votre médecin. Ne modifiez pas la dose de Fluanxol qui vous a été prescrite, à moins que votre médecin ne vous dise de le faire. N'arrêtez pas non plus de prendre Fluanxol, même si vous commencez à vous sentir mieux, à moins que votre médecin ne vous dise de le faire. Vous pouvez prendre Fluanxol seul ou avec des aliments.

Solution injectable Fluanxol : S'il vous est prescrit sous forme de solution injectable par voie intramusculaire, Fluanxol vous sera administré par un médecin ou par une infirmière. Il est très important que vous vous présentiez à vos rendez-vous pour vos injections.

Surdose :

Une surdose de Fluanxol pourrait provoquer les symptômes suivants :

- somnolence;
- perte de conscience;
- mouvements ou raideurs musculaires;
- convulsions;
- baisse de la tension artérielle, affaiblissement du pouls, accélération de la fréquence cardiaque, pâleur, agitation;
- température corporelle trop élevée ou trop basse.

On a observé des modifications des battements du cœur, notamment des battements irréguliers ou lents, après la prise d'une surdose de Fluanxol avec des médicaments qui agissent sur le cœur.

Comprimés Fluanxol : Communiquez avec votre médecin ou avec l'urgence de l'hôpital le plus près dès que vous vous apercevez que vous avez pris une trop grande quantité de Fluanxol, et ce, même si vous vous sentez parfaitement bien.

Solution injectable Fluanxol : S'il vous est prescrit sous forme injectable, Fluanxol vous sera administré par un médecin ou une infirmière. En cas de surdose, il appartient à un médecin ou à une infirmière ayant de l'expérience dans l'administration d'injections intramusculaires d'intervenir.

Dose oubliée :

Comprimés Fluanxol : Si vous oubliez de prendre une dose au moment prévu, prenez cette dose dès que vous vous en apercevez, sauf s'il reste moins de 6 heures avant le moment où vous devrez prendre la dose suivante. Dans un tel cas, prenez uniquement la dose suivante au moment prévu, et essayez de ne plus en oublier d'autres; ne tentez pas de compenser pour la dose manquante en prenant une dose double.

Solution injectable Fluanxol : S'il vous est prescrit sous forme injectable, Fluanxol vous sera administré par un médecin ou une infirmière. Si vous oubliez un rendez-vous ou si vous ne

pouvez vous y présenter, communiquez avec votre médecin dès que possible pour en prendre un autre. En cas d'oubli d'une dose, il appartient à un médecin ou à une infirmière ayant de l'expérience dans l'administration d'injections intramusculaires d'intervenir.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, Fluanxol peut avoir des effets secondaires. Vous n'en aurez peut-être pas du tout. Dans la plupart des cas, ces effets sont légers et temporaires. Certains d'entre eux peuvent cependant être graves. Si vous éprouvez les manifestations ci-après ou d'autres effets secondaires, consultez votre médecin.

Au début du traitement, il se peut que vous vous sentiez somnolent et étourdi; vous ne devez donc pas conduire d'automobile ni utiliser des outils ou des appareils tant que vous n'êtes pas certain que Fluanxol ne réduit pas votre vigilance.

Parmi les effets secondaires signalés par les personnes prenant Fluanxol, on trouve les manifestations suivantes :

- réaction allergique (éruption cutanée, urticaire, enflure, difficultés respiratoires);
- fièvre (augmentation de la température corporelle) ou douleurs dans la bouche, aux gencives ou à la gorge : si vous avez ces symptômes pendant votre traitement par Fluanxol, communiquez **immédiatement** avec votre médecin;
- spasmes musculaires, raideurs, tremblements et mouvements incontrôlés : ces symptômes peuvent être ceux d'un syndrome appelé « dyskinésie tardive »; diverses parties du corps peuvent être atteintes, par exemple la langue, le visage, la bouche, la mâchoire, les yeux, les mains, les bras et les jambes. De légers mouvements involontaires de la langue pourraient constituer un signe précoce du syndrome. Si on cesse de prendre Fluanxol dès qu'on remarque la présence de ces symptômes, il est possible que le syndrome ne s'intensifie pas. Cependant, il arrive parfois que la dyskinésie tardive ne disparaisse pas, même si le patient cesse de prendre Fluanxol. Si vous observez des effets de ce genre, communiquez immédiatement avec votre médecin.
- sécheresse de la bouche, étourdissements, troubles de la vision ou vue brouillée, constipation, production excessive de salive ou de sueur, difficulté à uriner, diminution de la tension artérielle, augmentation de la fréquence cardiaque, gain ou perte de poids, éruption cutanée, diminution de la libido ou du fonctionnement sexuel et, chez les femmes, perturbation du cycle menstruel. Si vous croyez observer un des effets énumérés ou tout autre effet indésirable au cours de votre traitement par Fluanxol, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.
- trouble grave appelé « syndrome malin des neuroleptiques »; il se manifeste par de la fièvre, des raideurs musculaires, de la confusion, une altération de l'état de conscience, une fréquence cardiaque irrégulière et de la transpiration. Si vous croyez être atteint de ce syndrome, rendez-vous à l'urgence

d'un hôpital.

- présence de caillots sanguins dans les veines, surtout celles des jambes (les symptômes comprennent l'enflure, la douleur et la rougeur de la jambe), qui peuvent se déplacer dans les vaisseaux sanguins, atteindre les poumons et entraîner des douleurs thoraciques et des difficultés respiratoires. Si vous avez un de ces symptômes, consultez un médecin sans tarder.

Comme d'autres médicaments dont le mode d'action est similaire, le flupentixol (ingrédient actif de Fluanxol) a été associé, quoique rarement, aux effets secondaires suivants :

- prolongation de l'intervalle QT (faible fréquence cardiaque et modification du tracé de l'ECG);
- arythmies ventriculaires (battements de cœur irréguliers);
- torsades de pointes (battements de cœur irréguliers d'une autre nature que dans le cas précédent).

Dans de rares cas, l'irrégularité des battements de cœur (arythmie) pourrait avoir provoqué la mort subite.

Votre médecin doit vous peser avant que vous ne commenciez à prendre Fluanxol et surveiller votre poids tant que vous prenez ce médicament.

Votre médecin doit faire des analyses sanguines avant que vous ne commenciez à prendre Fluanxol afin de connaître votre taux de sucre sanguin (glycémie) et le nombre, dans votre sang, de globules blancs qui combattent les infections. Il doit surveiller vos analyses sanguines tant que vous prenez ce médicament.

Si vous avez un taux élevé de prolactine (mesuré lors des analyses sanguines) et un trouble appelé « hypogonadisme », vous pourriez être plus vulnérable aux fractures osseuses dues à l'ostéoporose. Ce phénomène peut survenir tant chez les hommes que chez les femmes.

Enfin, informez votre médecin de tout symptôme qui vous préoccupe, même si vous pensez qu'il n'est pas lié à Fluanxol ou n'est pas énuméré dans le présent dépliant.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez de l'aide de toute urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Battements de cœur rapides (tachycardie), sensation de battements de cœur rapides, forts ou irréguliers (palpitations)		✓	
	Tremblements, torsions ou mouvements répétitifs ou postures anormales en raison de contractions musculaires durables (dystonie) ou de raideur prolongée des muscles (hypertonie)	✓		
Peu fréquents	Mouvements inhabituels de la bouche ou de la langue		✓	
	Jaunissement de la peau des extrémités et du blanc des yeux		✓	
	Forte fièvre, raideur inhabituelle des muscles et altération de l'état de conscience, surtout en présence de sueurs et de battements de cœur rapides			✓
	Mouvement rotatoire de l'œil (crise oculogyre)		✓	
	Convulsions			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez de l'aide de toute urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Érection persistante (durée de plus de 4 heures) et douloureuse du pénis			✓
	Apparition ou aggravation de la constipation		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Fluanxol, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Fluanxol doit être conservé hors de la portée des enfants.

Vous devez jeter en lieu sûr les comprimés ou les solutions injectables de Fluanxol inutilisés, ou périmés selon la date de péremption inscrite sur l'étiquette.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux d'égout ni dans les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser, dans le respect de l'environnement, des médicaments dont vous n'avez plus besoin.

Comprimés Fluanxol : Conserver en lieu sûr, à une température de 15 à 25 °C, dans un contenant bien fermé.

Solution injectable Fluanxol : Conserver les ampoules en lieu sûr, à une température de 15 à 25°C et à l'abri de la lumière.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet;
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Vous pouvez vous procurer des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

NOTE : Si vous avez besoin d'information sur le traitement d'un effet indésirable, veuillez communiquer avec votre fournisseur de soins de santé avant d'informer Canada Vigilance de l'effet indésirable. Le programme Canada Vigilance ne donne aucun conseil médical.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour des questions ou problèmes et pour trouver la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé visitez le site <http://www.lundbeck.ca> ou communiquez avec le promoteur, Lundbeck Canada Inc., au 1-800-586-2325.

Lundbeck Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 12 Décembre 2017