

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fluanxol Depot 20 mg/ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml conține 20 mg flupentixol decanoat.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.  
Soluție limpede, uleioasă, incoloră până la culoare galben-pal, fără prezența particulelor în soluție.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratament de întreținere în schizofrenie și alte psihoze, în special în prezența unor simptome cum sunt halucinațiile, mania și tulburările de gândire însoțite de apatie, reactivitate scăzută, depresie și stări de abstenență.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

*Doze*

*Adulți*

Dozele și intervalul între injecții trebuie individualizate pentru a se obține reducerea maximă a simptomelor psihotice cu minimum de reacții adverse.

*Fluanxol Depot 20 mg/ml soluție injectabilă*

În tratamentul de întreținere dozele uzuale variază între 20 și 40 mg (1-2 ml) la intervale de 2 până la 4 săptămâni în funcție de reactivitatea pacientului.

Pentru unii pacienți sunt necesare doze mai mari sau intervale mai scurte între injecții. Flupentixol decanoat 20 mg/ml nu este potrivit pentru pacienții care necesită sedare. Injectarea unui volum de soluție mai mare de 2 ml, se va face fracționat în două locuri diferite.

Dacă sunt necesare volume mai mari de 2-3 ml de soluție 20 mg/ml este preferabil să se administreze soluții mai concentrate (flupentixol decanoat 100 mg/ml sau 200 mg/ml).

În cursul exacerbărilor sau al recăderilor, pot fi necesare injecții unice de ordinul a 400 mg la 14 zile (sau la nevoie o dată pe săptămână pentru o perioadă scurtă).

În general un control adecvat al simptomelor psihotice severe prin utilizarea soluțiilor cu concentrație mare se face în cursul a 4 până la 6 luni și poate justifica revenirea treptată la doze mai reduse de întreținere.

În cazul trecerii de la medicația cu flupentixol administrat oral la tratamentul de întreținere cu flupentixol decanoat trebuie respectate următoarele reguli privind dozele:

x mg flupentixol oral zilnic corespund la **4x** mg flupentixol decanoat injectat la intervale de 2 săptămâni

x mg flupentixol oral zilnic corespund la **8x** mg flupentixol decanoat injectat la intervale de 4 săptămâni

Administrarea de flupentixol pe cale orală trebuie continuată în cursul primei săptămâni după prima injecție, dar micșorând doza.

În cazul trecerii de la tratamentul cu alte preparate neuroleptice depot trebuie avute în vedere următoarele echivalențe de doză: 40 mg flupentixol decanoat echivalează cu 25 mg flufenazină decanoat, cu 200 mg zucloperitoxol decanoat sau cu 50 mg haloperidol decanoat.

Dozele următoare de flupentixol decanoat și intervalul între injecții trebuie să fie adaptate în funcție de reactivitatea pacientului.

#### *Pacienții în vârstă*

La pacienții în vârstă se recomandă utilizarea celor mai mici doze din cadrul intervalului de dozaj recomandat.

#### *Insuficiență renală*

Flupentixol decanoat poate fi administrat în doze uzuale pacienților cu funcție renală redusă.

#### *Insuficiență hepatică*

Este necesară prudență în stabilirea dozei și se recomandă verificarea concentrației plasmatice a medicamentului, dacă se poate.

#### *Copii*

Flupentixol decanoat nu este recomandat pentru a fi utilizat la copii datorită lipsei de experiență clinică în utilizarea medicamentului la această grupă de vârstă.

#### *Mod de administrare*

Flupentixol decanoat se injectează intramuscular profund în cadrul supero-extern al regiunii gluteale. Când este necesar un volum de soluție care depășește 2 ml, acesta se administrează împărțit în două injecții în locuri diferite. Toleranța locală este bună.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la flupentixol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.  
Stare de șoc-colaș, stări de deprimare a activității sistemului nervos central de diferite etiologii (de exemplu, intoxicație acută cu alcool etilic, barbiturice sau opiacee), stare de comă.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pentru orice medicament neuroleptic există posibilitatea dezvoltării sindromului neuroleptic malign (manifestat prin hipertermie, rigiditate musculară, fluctuații ale stării de conștiență, instabilitatea sistemului nervos vegetativ). Este posibil ca riscul să fie mai mare în cazul neurolepticelor cu potență mare. Pacienții cu afectări cerebrale organice preexistente, retard mintal, persoanele care fac abuz de alcool etilic și opiacee sunt preponderente în grupul celor cu risc letal.

Tratament: se întrerupe administrarea neurolepticului. Se instituie tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Poate fi utilă administrarea de dantrolen și bromocriptină. Simptomele pot persista mai mult de o săptămână după întreruperea tratamentului oral cu neuroleptice și ceva mai mult dacă preparatul administrat este sub formă retard.

Ca și celelalte neuroleptice flupentixol decanoat trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu sindrom organic cerebral, tulburări care predispun la convulsii și în cazurile de afecțiune hepatică în stadii avansate.

Flupentixol decanoat în doze reduse nu este recomandat pacienților cu stări de excitație sau hiperactivitate, deoarece prin efectul său poate duce la exagerarea acestor manifestări.

Similar altor psihotrope, flupentixol decanoat poate modifica răspunsul la insulină și glucoză, necesitând uneori modificarea dozelor medicației antidiabetice.

Pacienții supuși terapiei pe termen lung, în special la doze mari, trebuie monitorizați cu atenție și evaluați periodic pentru a decide când poate fi redusă doza de întreținere.

Ca și alte medicamente aparținând clasei antipsihotice, decanoatul de flupentixol poate determina prelungirea intervalului QT. Persistența prelungirii intervalului QT poate crește riscul aritmiilor maligne. De aceea, decanoatul de flupentixol trebuie utilizat cu precauție la persoanele susceptibile (cu hipokaliemie, hipomagneziemie sau predispoziții genetice) și la pacienții cu tulburări cardiovasculare în antecedente, de exemplu, QT prelungit, bradicardie semnificativă (< 50 bătăi pe minut), infarct miocardic acut recent, insuficiență cardiacă decompensată sau aritmie cardiacă.

Trebuie evitată asocierea concomitentă cu alte antipsihotice (vezi pct. 4.5).

Cazuri de tromboembolism venos au fost raportate la administrarea de medicamente antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice adesea prezintă un risc dobândit pentru tromboembolism venos, toți factorii posibili pentru riscul de tromboembolism venos trebuie identificați înainte și în timpul tratamentului cu flupentixol depot și trebuie luate măsuri preventive.

Leucopenia, neutropenia și agranulocitoza au fost raportate în legătură cu antipsihoticele, inclusiv cu flupentixol decanoat.

Antipsihoticele depot cu acțiune prelungită trebuie utilizate cu precauție în combinație cu alte medicamente cunoscute pentru potențialul mielosupresiv, deoarece acestea nu pot fi eliminate rapid din organism în stări când acest lucru ar fi necesar.

#### *Pacienți în vârstă*

##### *Accident vascular cerebral*

În studiile clinice randomizate, controlate cu placebo, la pacienți cu demență, cărora li s-au administrat antipsihotice atipice a fost observată o creștere de aproximativ 3 ori a riscului evenimentelor adverse cerebro-vasculare. Mecanismul pentru acest risc crescut nu este cunoscut. Acest risc crescut nu poate fi exclus și în cazul administrării altor antipsihotice sau la alte grupuri de pacienți. Flupentixol decanoat trebuie administrat cu precauție pacienților cu factori de risc pentru accidente vasculare cerebrale.

##### *Cresterea mortalității la pacienții în vârstă cu demență*

Date din două studii observaționale arată că pacienții vârstnici cu demență care sunt tratați cu antipsihotice prezintă un risc ușor crescut de deces comparativ cu cei care nu sunt tratați cu antipsihotice. Nu sunt date suficiente pentru a prezenta o estimare fermă și precisă a gradului de risc și cauzele creșterii riscului sunt necunoscute.

Flupentixol decanoat nu are indicație aprobată pentru tratamentul tulburărilor de comportament din demență.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### *Asocieri care impun precauții la utilizare*

Flupentixol decanoat poate crește efectul sedativ al alcoolului etilic, barbituricelor și al altor deprimante ale sistemului nervos central.

Neurolepticele pot crește sau reduce efectul medicamentelor antihipertensive; efectul guanetidinei și al compușilor similari este redus.

Utilizarea concomitentă a neurolepticelor și a litiului s-a asociat cu un risc crescut pentru efecte neurotoxice.

Antidepresivele triciclice și neurolepticele își inhibă reciproc metabolizarea.

Flupentixol decanoat poate reduce efectul levodopei și efectul medicamentelor adrenergice.

Utilizarea concomitentă cu metoclopramidă și piperazină crește riscul apariției tulburărilor extrapiramidale.

Creșterea intervalului QT în legătură cu tratamentul cu antipsihotice poate fi exacerbată prin administrarea concomitentă a altor medicamente cunoscute pentru creșterea semnificativă a intervalului QT. Administrarea concomitentă a unor astfel de medicamente trebuie evitată. Clasele relevante includ:

- clasa Ia și III antiaritmice (de exemplu, chinidină, amiodaronă, sotalol, dofetilidă);
- unele antipsihotice (de exemplu, tioridazină);
- unele macrolide (de exemplu, eritromicină);
- unele antihistaminice (de exemplu, terfenadină, astemizol);
- unele quinolone (de exemplu, gatifloxacină, moxifloxacină).

Lista de mai sus nu este exhaustivă și trebuie evitate și alte medicamente cunoscute pentru creșterea intervalului QT (de exemplu, cisapridă, litiu).

Medicamentele cunoscute pentru determinarea dezechilibrelor electrolitice, cum sunt diureticele tiazidice (hipokaliemie) și medicamentele cunoscute pentru creșterea concentrației plasmatică de decanoat de flupentixol trebuie, de asemenea, utilizate cu precauție, deoarece pot crește riscul prelungirii intervalului QT și apariția de aritmii maligne (vezi pct. 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### *Sarcina*

Flupentixol decanoat nu trebuie administrat în cursul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiul matern depășește riscul potențial fetal.

La nou născuții expuși la medicație antipsihotică (inclusiv flupentixol decanoat) în trimestrul al III-lea de sarcină, pot apărea reacții adverse, inclusiv reacții extrapiramidale și/sau simptome de întrerupere, care pot varia ca severitate și durată după naștere. S-au raportat simptome precum agitație, hipertonie musculară, hipotonie musculară, tremor, somnolență, tulburări respiratorii și dificultăți de alimentație. În consecință, nou născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Studii la animale au demonstrat toxicitate reproductivă (a se veda pct. 5.3).

##### *Alăptarea*

Flupentixolul se excretă în laptele matern în cantități mici; se presupune că sugarul nu este afectat în cazul administrării de doze terapeutice mamei. Doza ingerată de sugar este mai mică de 0,5% din doza administrată mamei (exprimată în mg/kg).

Alăptarea poate fi continuată pe parcursul tratamentului cu flupentixol decanoat dacă este considerată a fi de importanță clinică, dar supravegherea clinică a copilului este recomandată, în mod special în primele 4 săptămâni după naștere.

#### *Fertilitatea*

La om, s-au raportat reacții adverse cum ar fi: hiperprolactinemie, galactoree, amenoree, libido redus, disfuncții erectile și tulburări de ejaculare (vezi pct. 4.8). Acestea pot avea un impact negativ asupra funcției sexuale și fertilității la femei și/sau bărbați.

Dacă apar semne clinice semnificative de hiperprolactinemie, galactoree, amenoree sau disfuncții sexuale, trebuie luată în considerare reducerea dozei (dacă se poate) sau oprirea tratamentului. Aceste efecte sunt reversibile la oprirea tratamentului.

În studiile preclinice de fertilitate la șobolani, flupentixol a afectat ușor procentul de gestații la șobolanii-femelă. Efectele au fost observate la doze mult mai mari decât cele utilizate în timpul studiului clinic.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Fluanxol Depot este un medicament care în doze mici până la moderate (până la 100 mg la 2 săptămâni) nu are efect sedativ.

Cu toate acestea în condițiile prescrierii unei medicații psihotrope este de așteptat ca pacienții să manifeste o reducere a capacității de atenție și concentrare. Pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea modificării capacității lor de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt în majoritate dependente de doză. Frecvența și intensitatea reacțiilor adverse sunt mai marcate la începutul tratamentului și diminuează pe parcursul continuării tratamentului.

Pot să apară simptome motorii de tip extrapiramidal, în special în cursul primelor zile după administrarea injectabilă a medicamentului și în faza precoce a tratamentului.

În cele mai multe cazuri reacțiile adverse pot fi controlate satisfăcător prin reducerea dozelor și/sau administrarea de medicamente antiparkinsoniene. Administrarea de rutină, în scop preventiv, a medicației antiparkinsoniene nu este recomandată. Antiparkinsonienele nu înlătură diskinezia tardivă și o pot agrava. În caz de diskinezie tardivă se recomandă reducerea dozei de neuroleptic sau, dacă este posibil, oprirea tratamentului. În caz de akatisie persistentă pot fi utile benzodiazepinele sau propranololul.

În tabelul de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse care au fost menționate în literatură precum și cele rezultate din raportările spontane

Frecvența este definită astfel:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); foarte rare ( $\leq 1/10,000$ ); frecvență necunoscută (nu se poate evalua din datele disponibile).

Afecțiuni hematologice și ale sistemului limfatic	Rare	Trombocitopenie, neutropenie, leucopenie, agranulocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Hipersensibilitate, reacție anafilactică.
Afecțiuni endocrine	Rare	Hiperprolactinemie.
Tulburări de nutriție și metabolism	Frecvente	Creșterea apetitului, creșterea greutateii corporale.

	Mai puțin frecvente	Scăderea apetitului.
	Rare	Hiperglicemie, modificarea toleranței la glucoză.
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie, depresie, stare de nervozitate, agitație, scăderea libidoului.
	Mai puțin frecvente	Stări confuzive.
Afecțiuni ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Somnolență, akatisie, hiperkinezie, hipokinezie.
	Frecvente	Tremor, distonie, amețeli, cefalee.
	Mai puțin frecvente	Diskinezie tardivă, diskinezie, parkinsonism, tulburări de vorbire, convulsii.
	Foarte rare	Sindrom neuroleptic malign.
Afecțiuni oculare	Frecvente	Tulburări de acomodare, tulburări de vedere.
	Mai puțin frecvente	Crize oculogire.
Tulburări cardiace	Frecvente	Tahicardie, palpitații
	Rare	Prelungirea intervalului QT.
Afecțiuni vasculare	Mai puțin frecvente	Hipotensiune, bufeuri.
	Foarte rare	Tromboembolism venos
Afecțiuni ale aparatului respirator, ale toracelui și mediastinului	Frecvente	Dispnee
Afecțiuni gastrointestinale	Foarte frecvente	Xerostomie.
	Frecvente	Hipersecreție salivară, constipație, vărsături, dispepsie, diaree.
	Mai puțin frecvente	Durere abdominală, grețuri, flatulență.
Afecțiuni hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Modificări anormale ale testelor funcționale hepatice.
	Foarte rare	Icter.
Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat	Frecvente	Hiperhidroză, prurit.
	Mai puțin frecvente	Rash cutanat, reacție de fotosensibilitate, dermatită.
Afecțiuni musculoscheletale și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie.

	Mai puțin frecvente	Rigiditate musculară.
Afecțiuni ale aparatului excretor	Frecvente	Tulburări de micțiune, retenție urinară.
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală	Necunoscută	Sindrom de întrerupere la nou născut (vezi pct. 4.6)
Afecțiuni ale aparatului reproducător și ale sânului	Mai puțin frecvente	Tulburări de ejaculare, disfuncție erectilă.
	Rare	Ginecomastie, galactoree, amenoree.
Tulburări ale stării generale și la locul de administrare	Frecvente	Astenie, fatigabilitate.

Similar altor medicamente din clasa antipsihoticelor, au fost raportate pentru flupentixol decanoat prelungirea intervalului QT, aritmie ventriculară - fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară, torsada vârfurilor și moarte subită (vezi pct. 4.4).

Întreruperea bruscă a administrării flupentixolului decanoat poate fi însoțită de simptome de discontinuitate. Cele mai frecvente simptome sunt greața, vărsăturile, anorexia, diareea, rinoreea, transpirațiile, mialgiile, paresteziile, insomnia, neliniștea, anxietatea și agitația. Pacienții ar putea manifesta de asemenea vertij, tulburări senzitive cu perceperea alternativă de cald și rece, precum și tremor. Simptomele în mod general debutează la 1 sau 4 zile de la întreruperea medicației și remit într-un interval de 7 până la 14 zile de la întrerupere.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
Bucuresti 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Având în vedere forma farmaceutică și modul de administrare, este puțin probabil să se producă simptome de supradozaj.

#### *Simptome*

Somnolență, comă, tulburări de mișcare, convulsii, șoc, hipertermie sau hipotermie.

În cazul supradozajului asociat cu medicamente cunoscute pentru afectarea inimii s-au raportat modificări de ECG, prelungirea intervalului QT, torsada vârfurilor, stop cardiac și aritmii ventriculare.

#### *Tratament*

Tratamentul este simptomatic și de susținere. Trebuie instituite măsuri pentru susținerea aparatului respirator și cardiovascular. Adrenalina (epinefrina) nu trebuie utilizată, deoarece în această situație poate accentua hipotensiunea arterială. Convulsiile pot fi tratate cu diazepam și simptomele extrapiramidale cu biperiden.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: neuroleptice (antipsihotice), codul ATC: N05AF01.

Mecanism de acțiune

Flupentixol este un neuroleptic din grupul tioxantelor.

Efectul antipsihotic al neurolepticelor este datorat blocării receptorilor dopaminergici, dar poate contribui și la blocarea receptorilor 5-HT (5-hidroxitriptaminei). Atât *in vitro* cât și *in vivo*, flupentixolul are afinitate mare pentru amândouă tipurile de receptori dopaminici D<sub>1</sub> și D<sub>2</sub>, flufenazina având afinitate selectivă *in vivo* pentru receptorii D<sub>2</sub>. Clozapina un antipsihotic atipic are - ca și flupentixolul - afinitate echivalentă pentru receptorii D<sub>1</sub> și D<sub>2</sub> atât *in vitro* cât și *in vivo*.

Flupentixol are afinitate mare pentru α<sub>1</sub>-adrenoceptori și pentru receptorii 5-HT<sub>2</sub>, deși mai redusă decât cea a clorproxitenei, a dozelor mari de fenotiazine și clozapină, dar nu are afinitate pentru receptorii colinergici muscarinici. Are numai slabe proprietăți antihistaminice și nu are activitate de blocare a α<sub>2</sub>-adrenoceptorilor.

S-a dovedit că flupentixol este un neuroleptic puternic în toate studiile privind comportamentul în cazul evaluării activității neuroleptice (blocarea receptorilor dopaminergici). S-a constatat existența unei corelații între modelele de teste *in vivo*, afinitatea pentru situsurile de legare la nivelul receptorilor D<sub>2</sub> *in vitro* și media dozelor orale zilnice de antipsihotice.

Mișcările periorale la șobolan sunt dependente de stimularea receptorilor D<sub>1</sub> sau blocarea receptorilor D<sub>2</sub>. Mișcările pot fi prevenite prin administrarea de flupentixol. Ca și acestea, rezultatele obținute prin investigații la maimuțe indică faptul că hiperkinezia este mai mult în relație cu stimularea receptorilor D<sub>1</sub> și în mai mică măsură cu hipersensibilitatea receptorilor D<sub>2</sub>. Aceasta duce la sugerarea că activarea D<sub>1</sub> este responsabilă pentru efectele similare la om, cum ar fi diskinezia. De aceea, blocarea receptorilor D<sub>1</sub> ar putea fi avantajoasă.

Ca majoritatea neurolepticelor, flupentixolul crește concentrația serică de prolactină.

Studiile farmacologice au demonstrat că flupentixol decanoat în soluție uleioasă are efect neuroleptic prelungit și cantitatea de medicament necesară pentru a menține anumit efect timp îndelungat este considerabil mai mică cu preparate retard decât cea corespunzătoare preparatului flupentixol administrat zilnic pe cale orală. S-a demonstrat numai un efect modest și de scurtă durată de potențare a somnului indus prin barbiturice la șoarece și numai la doze mari. Este greu de crezut de aceea, să apară o interferență semnificativă cu anestezicele la pacienții care primesc preparatul retard.

*Eficacitate și siguranță clinică*

Utilizarea clinică a flupentixolului decanoat este utilizat pentru tratamentul de întreținere a pacienților cu psihoză cronică. Efectul antipsihotic este dependent de doză. La doze mici până la moderate (până la 100 mg/2 săptămâni) flupentixolul decanoat nu are efect sedativ, în timp ce dozele mai mari pot determina sedare.

Flupentixol decanoat este util îndeosebi la pacienții cu apatie, autism, cu depresie și puțin motivați.

Flupentixol decanoat permite un tratament continuu al bolnavilor, în special pentru pacienții care sunt necomplianți la medicația orală prescrisă. În felul acesta flupentixolul decanoat previne recăderile frecvente semnalate la pacienții necomplianți la medicația orală.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

*Absorbție*



Prin esterificarea flupentixolului cu acid decanoic, flupentixolul este transformat într-o substanță intens lipofilă, flupentixol decanoat. Când esterul este dizolvat în ulei și este injectat intramuscular acesta difuzează lent din ulei în faza apoasă din organismul uman unde este rapid hidrolizat eliberând substanța activă flupentixol.

După injectarea intramusculară concentrația maximă serică este în general obținută într-o perioadă de 3-7 zile. Având un timp de înjumătățire plasmatică estimat la 3 săptămâni (luând în considerare eliberarea din forma farmaceutică retard) starea de echilibru a concentrației plasmatice va fi obținută după aproximativ 3 luni de administrări repetate.

#### *Distribuție*

Volumul aparent de distribuție al flupentixolului ( $V_d$ )<sub>β</sub> este de aproximativ 14,1 l/kg. Legarea de proteinele plasmatice se face în proporție de 99%.

#### *Biotransformare*

Metabolizarea flupentixolului se face prin trei căi principale: sulfoxidare, N-dezalchilarea catenei laterale și conjugarea cu acid glucuronic. Metaboliții nu au activitate psihofarmacologică. Flupentixolul predomină față de metaboliții în creier și alte țesuturi.

#### *Eliminare*

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $T_{1/2\beta}$ ) a flupentixolului este de aproximativ 35 ore și clearance-ul sistemic mediu ( $Cl_s$ ) este de aproximativ 0,29 l/min. Flupentixolul este excretat, în special prin fecale și mai puțin prin urină. Administrându-se la om flupentixol marcat cu tritium, s-a evidențiat că excreția prin materiile fecale este de 4 ori mai mare decât cea urinară.

La mamele care alăptează, flupentixolul se excretă în cantități mici în laptele matern. Raportul concentrației în lapte/concentrația serică la femeile tratate este de aproximativ 1,3.

#### *Linearitate*

Cinetica flupentixolului este liniară. Concentrația plasmatică medie de echilibru înaintea injectării, corespunzătoare unor doze de 40 mg cis(Z)-flupentixol decanoat injectate la intervale 2 săptămâni, este de aproximativ 6 nmol/l.

#### *Pacienți în vârstă*

Nu au fost efectuate investigații privind farmacocinetica flupentixolului la pacienți vârstnici. Totuși, pentru medicamente tioxantene înrudite cum este zuclopentixolul, parametrii farmacocinetici sunt independenți de vârstă.

#### *Insuficiență renală*

Având în vedere caracteristicile privind eliminarea, menționate anterior se poate considera că insuficiența renală nu influențează semnificativ concentrația plasmatică a substanței.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu există date disponibile.

#### *Relația farmacocinetică/farmacodinamie*

O concentrație serică (plasmatică) de 1-3 ng/ml (2-8 nmol/l) și o fluctuație max./min. < 2,5 înaintea injectării sunt sugerate drept ghid pentru tratamentul de întreținere la pacienții schizofrenici cu o formă ușoară până la moderată a afecțiunii. Din punct de vedere farmacocinetic o doză de flupentixol decanoat 40 mg/2 săptămâni este echivalentă cu doza zilnică orală de 10 mg flupentixol.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### *Toxicitate acută*

Toxicitatea acută flupentixolului este redusă.

### *Toxicitate cronică*

În cursul studiilor privind toxicitatea cronică, nu au fost constatate date semnificative pentru utilizarea terapeutică a flupentixolului.

### *Toxicitatea asupra funcției de reproducere*

În studiile preclinice de fertilitate la șobolani, flupentixol a afectat ușor procentul de gestații la șobolanii-femelă. Efectele au fost observate la doze mult mai mari decât cele utilizate în timpul studiului clinic.

Studiile de reproducere la șoareci, șobolani și iepuri nu au evidențiat efecte teratogene. Efecte embriotoxice în ceea ce privește procentul de creștere a pierderilor post-implantare/creșterea procentului de absorbție au fost observate la șobolani și iepuri la doze asociate cu toxicitatea maternă.

### *Carcinogenitate*

Flupentixolul nu are potențial carcinogen.

### *Toxicitate locală*

Toleranța locală este bună. În cazul neurolepticelor în soluție apoasă au fost remarcate leziuni locale după injectarea intramusculară a acestora. În cazul injectării intramusculare de flupentixol decanoat în soluție uleioasă s-a remarcat o ușoară hemoragie și edem.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Trigliceride cu lanț mediu

### **6.2 Incompatibilități**

Decanoatul de flupentixol nu trebuie amestecat cu preparate retard care conțin ca solvent ulei de susan, deoarece produsul rezultat are proprietăți farmacocinetice diferite.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra fiolele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 10 fiole din sticlă incoloră, de clasa hidrolitică I, cu punct de rupere, închise cu dopuri teflonate, sertizate cu capsă; conțin câte 1 ml soluție injectabilă.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. LUNDBECK A/S,  
Ottiliavej 9, 2500 Valby,  
Danemarca

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11433/2019/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .