

FICHA TECNICA

FLUANXOI DEPOT SOLUCION INYECTABLE 20 mg/mL

1. NOMBRE COMERCIAL: FLUANXOL DEPOT

2. NOMBRE GENERICO: FLUPENTIXOL DECANOATO

3. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:

Cada mL de Fluanxol Depot contiene: 20 mg de Flupentixol Decanoato; Excipientes: Triglicéridos de Cadena Media c.s.p. 1 ml.

4. CLASIFICACION TERAPEUTICA

Neurolépticos (antipsicótico)

5. INDICACIONES

Tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia crónica y psicosis paranoicas, con síntomas como alucinaciones, delirios paranoicos y alteraciones del pensamiento junto con apatía, falta de energía, depresión y aislamiento.

6. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción: Flupentixol es un neuroléptico del grupo de los tioxantenos. El efecto antipsicótico de los neurolépticos está asociado a su acción de bloqueo del receptor de dopamina, pero posiblemente también contribuye el bloqueo del receptor de 5-HT (5-hidroxitriptamina). In vitro e in vivo flupentixol tiene alta afinidad por los receptores dopamínicos D_1 y D_2 , mientras que la flufenazina es prácticamente selectiva D_2 in vivo. El antipsicótico atípico clozapina muestra, como as flupentixol, equiafinidad por los receptores D_1 y D_2 in vitro e in vivo. Flupentixol tiene alta afinidad por los α_1 -adrenoceptores y los receptores 5-HT₂, aunque menor que la del clorprotixeno, altas dosis de fenotiazinas y la clozapina, pero carece de afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos. Tiene sólo ligeras propiedades antihistaminérgicas y carece de actividad bloqueante del α_2 -adrenoceptor. Flupentixol ha demostrado ser un potente neuroléptico en todos los estudios de comportamiento de actividad neuroléptica (bloqueo del receptor dopamínico). En los modelos de ensayo in vivo hay correlación entre la afinidad por los sitios de unión dopamínicos D_2 in vitro y las dosis orales diarias promedio del antipsicótico. Los movimientos periorales en ratas dependen de la estimulación del receptor D_1 o del bloqueo de la población de receptores D_2 . Los movimientos pueden ser prevenidos por flupentixol. Del mismo modo, los resultados de investigaciones en monos indican que la hiperquinesia oral está más relacionada con la estimulación del receptor D_1 y, en menor grado, por la hipersensibilidad del receptor D_2 . Esto permite sugerir que la activación del D_1 es responsable de efectos similares en el hombre, es decir, la disquinesia. Por lo tanto, el bloqueo de los receptores D_1 deberá ser ventajoso. Como la mayoría de los demás neurolépticos, flupentixol aumenta los niveles séricos de

prolactina. Estudios farmacológicos demostraron claramente que flupentixol decanoato en aceite tiene un prolongado efecto neuroléptico y que la cantidad de droga necesaria para mantener determinado efecto durante un período prolongado es considerablemente menor con la preparación depot que con la administración oral diaria de flupentixol. Solamente con dosis altas se pudo demostrar una muy modesta y breve potenciación del tiempo de sueño inducido por barbitúricos en ratones. Por lo tanto, es poco probable que exista algún grado significativo de interferencia con los anestésicos en pacientes tratados con la preparación depot.

Eficacia y seguridad clínica: En el uso clínico, flupentixol decanoato está destinado al tratamiento de mantenimiento en pacientes psicóticos crónicos. El efecto antipsicótico aumenta con el aumento de la dosificación. En dosis bajas a moderadas (hasta 100 mg/2 semanas) flupentixol decanoato no es sedante, mientras que cabe esperar cierta sedación inespecífica cuando se administran dosis mayores. Flupentixol decanoato es especialmente útil en el tratamiento de pacientes apáticos, retraídos y con escasa motivación. Flupentixol decanoato permite el tratamiento continuo especialmente en pacientes que pueden no cumplir con la toma de la medicación oral prescrita. De este modo, flupentixol decanoato previene las frecuentes recaídas por incumplimiento en pacientes que reciben medicación oral.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: Por esterificación del flupentixol con ácido decanoico, flupentixol se convierte en una sustancia altamente lipofílica, flupentixol decanoato. Disuelto en aceite e inyectado por vía intramuscular, el éster se difunde en forma bastante lenta del aceite a la fase acuosa del organismo, donde es rápidamente hidrolizado, liberando el flupentixol activo. Después de la inyección IM, la concentración máxima en suero se alcanza en 3-7 días. Con una semivida estimada de 3 semanas (que refleja la liberación del depot), las condiciones de estado estacionario se alcanzarán al cabo de unos 3 meses de administración repetida.

Distribución: El volumen de distribución aparente (V_d) es de aproximadamente 14.1 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 99%.

Biotransformación: El metabolismo de flupentixol se produce por 3 vías principales: Sulfoxidación, N-dealquilación de la cadena lateral y conjugación con ácido glucurónico. Los metabolitos carecen de actividad psicofarmacológica. En el cerebro y otros tejidos, flupentixol predomina sobre sus metabolitos.

Eliminación: La semivida de eliminación ($T_{1/2}$) de flupentixol es de aproximadamente 35 horas y la depuración sistémica promedio (Cl_s) es de aproximadamente 0.29 l/min. Flupentixol se excreta principalmente por material fecal, pero también en cierta medida por la orina. Con la administración de flupentixol marcado con tritio al ser humano, el patrón de excreción muestra que la excreción fecal es unas 4 veces superior a la urinaria. En madres que amamantan, flupentixol se excreta en pequeñas cantidades por la leche. La relación conc. en leche/ conc. en suero de las mujeres es de 1.3 en promedio.

Linealidad: La cinética es lineal. El nivel promedio en suero en estado estacionario preinyección de flupentixol correspondiente a 1 dosis de 40 mg de flupentixol decanoato cada 2 semanas es de aproximadamente 6 nmol/l.

Pacientes ancianos: No se han realizado investigaciones farmacocinéticas en pacientes ancianos. No obstante, con la droga tioxanténica relacionada, zuclopentixol, los parámetros farmacocinéticos son esencialmente independientes de la edad de los pacientes.

Función renal reducida: Sobre la base de las características de eliminación indicadas es razonable suponer que la función renal reducida probablemente no tendrá mucha influencia sobre los niveles séricos de la droga madre.

Función hepática reducida: No se dispone de datos.

Relación farmacocinética/farmacodinámica: Se sugiere una concentración sérica (plasmática) preinyección de 1-3 ng/ml (2-8 nmol/l) y una fluctuación máx./mín. < 2.5 como guía para el tratamiento de mantenimiento pacientes esquizofrénicos con enfermedad de grado leve-moderado. Farmacocinéticamente, una dosis de 40 mg/2 semanas de flupentixol decanoato es equivalente a 1 dosis oral diaria de 10 mg de flupentixol.

7. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes (ver sección Composición). Colapso circulatorio, nivel deprimido de conciencia por cualquier causa (p. ej., intoxicación con alcohol, barbitúricos u opiáceos), coma. No se recomienda en caso de pacientes excitables o hiperactivos, ya que su efecto activador puede conducir a que se excedan estas características.

8. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

La posibilidad de desarrollo del síndrome neuroléptico maligno (hipertermia, rigidez muscular, fluctuación del nivel de conciencia, inestabilidad del sistema nervioso autónomo) existe con cualquier neuroléptico. El riesgo es posiblemente mayor con los agentes más potentes. Los pacientes con síndrome cerebral orgánico preexistente, retardo mental y abuso de opiáceos y alcohol están sobrerrepresentados en los casos fatales. *Tratamiento:* Discontinuación del neuroléptico. Tratamiento sintomático y medidas generales de apoyo. Dantrolene y bromocriptina pueden ser de utilidad. Los síntomas pueden persistir durante más de 1 semana después de discontinuar los neurolépticos orales y durante un período un poco más prolongado con las formas depot de los fármacos. Al igual que otros neurolépticos, flupentixol decanoato debe usarse con precaución en pacientes con síndrome cerebral orgánico, convulsiones y enfermedad hepática avanzada. En el rango inferior de dosificación, flupentixol decanoato no se recomienda para pacientes excitables o hiperactivos, ya que su efecto activador puede llevar a exagerar estas características. Como está descrito con otros antipsicóticos, flupentixol decanoato puede modificar las respuestas a la insulina y la glucosa, requiriendo el ajuste de la terapia antidiabética en pacientes diabéticos. Los pacientes en tratamiento crónico, particularmente con dosis altas, deben ser monitoreados estrechamente y evaluar periódicamente la posibilidad de reducir la dosificación de mantenimiento. Al igual que otras drogas de la clase terapéutica de los antipsicóticos, flupentixol decanoato puede causar prolongación del QT. La prolongación persistente de los intervalos QT puede aumentar el riesgo de arritmias malignas. Por lo tanto, flupentixol decanoato debe usarse con precaución en individuos susceptibles (con hipopotasemia, hipomagnesemia o predisposición genética) y en pacientes con historia de trastornos cardiovasculares, p. ej., prolongación del QT, bradicardia significativa (<50 latidos por minuto), infarto agudo de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada o arritmias cardíacas. Debe evitarse el tratamiento concomitante con otros antipsicóticos (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (VTE) con drogas antipsicóticas. Como los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de VTE, antes y durante el tratamiento con flupentixol decanoato hay que identificar todos los posibles factores de riesgo de VTE y adoptar las medidas preventivas correspondientes. Se ha reportado leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con antipsicóticos, incluyendo el flupentixol decanoato. Antipsicóticos de larga duración deben ser usados con precaución en combinación con otros medicamentos conocidos de poseer potencial mielosupresivo, ya que no pueden ser rápidamente removidos en condiciones que se requiera. **Ancianos: Cerebrovascular:** Con algunos antipsicóticos atípicos se ha observado en estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo un aumento de aproximadamente 3 veces del riesgo de eventos adversos cerebrovasculares en la población con demencia. Se desconoce el mecanismo de este riesgo aumentado. No es posible excluir un riesgo aumentado con otros antipsicóticos o en otras poblaciones de pacientes. Flupentixol decanoato debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular. **Mortalidad aumentada en ancianos con demencia:** Datos de dos grandes estudios observacionales mostraron

que los ancianos con demencia tratados con antipsicóticos tienen un pequeño aumento del riesgo de muerte en comparación con los no tratados. Son insuficientes los datos como para obtener una estimación precisa de la magnitud del riesgo, y se desconoce la causa del riesgo aumentado. Flupentixol decanoato no está aprobado para el tratamiento de alteraciones del comportamiento asociadas a la demencia.

Precauciones: Fertilidad, embarazo y lactancia: *Embarazo:* Flupentixol decanoato no debe administrarse durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado para la paciente supere el riesgo teórico para el feto. Los neonatos expuestos a los antipsicóticos (incluyendo el flupentixol decanoato) durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de reacciones adversas tales como síntomas extrapiramidales y /o de supresión que pueden variar en severidad y duración después del alumbramiento. Ha habido reportes de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratorio o desórdenes de alimentación. Consecuentemente, se recomienda controlar cuidadosamente a los neonatos. Estudios animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección Datos preclínicos de seguridad). *Lactancia:* Como flupentixol se encuentra en bajas concentraciones en la leche materna, no es probable que afecte al lactante cuando se lo usa en dosis terapéuticas. La dosis ingerida por el lactante es menos del 0.5% de la dosis materna por peso (en mg/kg). La lactancia se puede continuar durante la terapia con flupentixol decanoato si se lo considera de importancia clínica, pero se recomienda observar al lactante, especialmente en las primeras 4 semanas de vida. *Fertilidad:* En humanos se han reportado eventos adversos tales como hiperprolactinemia, galactorrea, amenorrea, disminución de la libido, disfunción eréctil y fallas de la eyaculación (ver sección Efectos colaterales). Si se observa una significativa hiperprolactinemia, galactorrea, amenorrea o disfunción sexual, se recomienda una reducción de la dosis (si es posible) o la discontinuación del tratamiento. Estos efectos son reversibles con la discontinuación. Estudios de fertilidad preclínicos en ratas demostraron que el flupentixol afecta levemente la tasa de embarazo. Estos efectos fueron observados con dosis muy superiores a las aplicadas en el uso clínico.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias: Fluanxol Depot no es una droga sedante en el rango de dosis bajas a moderadas (hasta 100 mg/2 semanas). No obstante, los pacientes que reciben una medicación psicotrópica pueden tener cierta disminución de la atención general y la concentración y deben ser advertidos sobre su capacidad para conducir o usar maquinarias.

9. REACCIONES ADVERSAS

La mayoría de los efectos indeseables son dependientes de la dosis. La frecuencia y severidad son más pronunciadas en la primera etapa del tratamiento y declinan posteriormente durante la continuación del tratamiento. Pueden aparecer reacciones extrapiramidales, especialmente en los primeros días después de 1 inyección y en la primera etapa del tratamiento. En la mayoría de los casos, estos efectos secundarios se pueden controlar satisfactoriamente reduciendo la dosis y/o usando drogas antiparkinsonianas. No se recomienda el uso profiláctico de rutina de antiparkinsonianos. Las drogas antiparkinsonianas no atenúan la disquinesia tardía y pueden agravarla. Se recomienda reducir la dosis o, de ser posible, la discontinuación de la terapia con flupentixol. En la acatisia persistente, puede ser de utilidad una benzodiacepina o el propranolol. Las frecuencias están tomadas de la literatura y de reportes espontáneos. **Las frecuencias se clasifican en:** Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10000$), o desconocida (no se puede estimar a partir de

los datos disponibles). **Trastornos de la sangre y el sistema linfático:** *Raro:* Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, agranulocitosis. **Trastornos del sistema inmune:** *Raro:* Hipersensibilidad, Reacción anafiláctica. **Trastornos endocrinos:** *Raro:* Hiperprolactinemia. **Trastornos del metabolismo y la nutrición:** *Frecuente:* Aumento del apetito, aumento del peso. *Poco frecuente:* Disminución del apetito. *Raro:* Hiperglucemia, tolerancia a la glucosa anormal. **Trastornos psiquiátricos:** *Frecuente:* Insomnio, depresión, ansiedad, nerviosismo, agitación, libido disminuida. *Poco frecuente:* Estado confusional. **Trastornos del sistema nervioso:** *Muy frecuente:* Somnolencia, acatisia, hiperquinesia, hipoquinesia. *Frecuente:* Temblor, distonía, mareos, cefalea. *Poco frecuente:* Disquinesia tardía, disquinesia, parkinsonismo, trastorno del habla, convulsiones. *Muy raro:* Síndrome neuroléptico maligno. **Trastornos oculares:** *Frecuente:* Trastorno de la acomodación, visión anormal. *Poco frecuente:* Crisis oculogira, midriasis. **Trastornos cardíacos:** *Frecuente:* Taquicardia, palpitaciones. *Raro:* QT prolongado en el electrocardiograma. **Trastornos vasculares:** *Poco frecuente:* Hipotensión, oleadas de calor. *Muy raro:* Tromboembolismo venoso. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** *Frecuente:* Disnea. **Trastornos gastrointestinales:** *Muy frecuente:* Sequedad bucal. *Frecuente:* Hipersecreción salival, constipación, vómitos, dispepsia, diarrea. *Poco frecuente:* Dolor abdominal, náuseas, flatulencia. **Trastornos hepato biliares:** *Poco frecuente:* Prueba anormal de función hepática. *Muy raro:* Ictericia. **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:** *Frecuente:* Hiperhidrosis, prurito. *Poco frecuente:* Rash, reacción de fotosensibilidad, dermatitis. **Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:** *Frecuente:* Mialgia. *Poco frecuente:* Rigidez muscular. **Trastornos renales y urinarios:** *Frecuente:* Trastorno de la micción, retención urinaria. **Embarazo, puerperio y condiciones perinatales:** *Desconocido:* Síndrome de retirada neonatal (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia). **Trastornos del sistema reproductor y las mamas:** *Poco frecuente:* Trastorno de la eyaculación, disfunción eréctil. *Raro:* Ginecomastia, galactorrea, amenorrea. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** *Frecuente:* Astenia, fatiga. Como con otras drogas pertenecientes a la clase terapéutica de los antipsicóticos, con flupentixol decanoato se han comunicado casos aislados de prolongación del QT, arritmias ventriculares - fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, Torsade de Pointes y muerte súbita inexplicada (ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso). La discontinuación abrupta de flupentixol decanoato puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Los más comunes son náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, rinorrea, sudoración, mialgias, parestesias, insomnio, inquietud, ansiedad y agitación. Los pacientes también pueden experimentar vértigo, sensaciones alternadas de calor y frío y temblor. Los síntomas generalmente comienzan de 1 a 4 días después de la interrupción y ceden en 7 a 14 días.

10. INTERACCIONES

Combinaciones que requieren precauciones de uso: Flupentixol decanoato puede aumentar el efecto sedante del alcohol y los efectos de los barbitúricos y otros depresores del SNC. Los neurolépticos pueden aumentar o reducir el efecto de drogas antihipertensivas; se reduce el efecto antihipertensivo de la guanetidina y compuestos con mecanismo de acción similar. El uso concomitante de neurolépticos y litio aumenta el riesgo de neurotoxicidad. Los antidepresivos tricíclicos y los neurolépticos inhiben mutuamente sus respectivos metabolismos. Flupentixol

decanoato puede reducir el efecto de la levodopa y de los agentes adrenérgicos. El uso concomitante de metoclopramida y piperazina aumenta el riesgo de trastornos extrapiramidales. Los aumentos del intervalo QT asociados al tratamiento antipsicótico pueden verse exacerbados por la coadministración de otras drogas que aumentan significativamente el intervalo QT. Debe evitarse la coadministración de este tipo de drogas. *Las clases relevantes incluyen:* Antiarrítmicos clase Ia y III (p. ej., quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida), algunos antipsicóticos (p. ej., tioridazina), algunos macrólidos (p. ej., eritromicina), algunos antihistamínicos (p. ej., terfenadina, astemizol), algunos antibióticos quinolónicos (p. ej., gatifloxacina, moxifloxacina). La lista anterior no es exhaustiva y deben evitarse otras drogas individuales con acción conocida de aumento significativo del intervalo QT (p. ej., cisaprida, litio). Las drogas que causan alteraciones electrolíticas, como los diuréticos tiazídicos (hipopotasemia) y las drogas que aumentan la concentración plasmática de flupentixol decanoato también deben usarse con precaución, ya que pueden aumentar el riesgo de prolongación del QT y de arritmias malignas.

11. POSOLOGIA

Adultos: La dosis y el intervalo entre inyecciones deben ajustarse individualmente de acuerdo con el estado del paciente, a fin de obtener la máxima supresión de síntomas psicóticos con un mínimo de efectos secundarios. La dosis inicial es de 5 a 15 mg/día, dividida en dos a tres dosis al día, se puede incrementar a 40 mg/día, si es necesario. La dosis de mantenimiento es de 5 a 20 mg/día, que puede administrarse en una sola toma por la mañana.

Pacientes ancianos: Los pacientes ancianos deben recibir dosis en el extremo inferior del rango de dosificación. **Función renal reducida:** Flupentixol decanoato se puede administrar en las dosis usuales a pacientes con función renal reducida. **Función hepática reducida:** Dosificar con precaución y, de ser posible, se aconseja determinar los niveles en suero. **Niños:** Por falta de experiencia clínica, flupentixol decanoato no se recomienda para uso pediátrico. **Forma de administración:** Flupentixol decanoato se administra por inyección intramuscular en el cuadrante superior externo de la región glútea. Los volúmenes de inyección que excedan los 2 ml deben dividirse para su aplicación en 2 sitios. La tolerabilidad local es buena.

12. SOBREDOSIFICACION

Por la forma de administración, es improbable que ocurran síntomas de sobredosificación. **Síntomas:** Somnolencia, coma, trastornos del movimiento, convulsiones, shock, hipertermia/hipotermia. Se han reportado cambios en el ECG, prolongación del QT, Torsade de Pointes, paro cardíaco y arritmias ventriculares con la administración de sobredosis junto con drogas con efectos cardíacos conocidos. **Tratamiento:** El tratamiento es sintomático y de apoyo. Deben instituirse medidas de apoyo ventilatorio y cardiovascular. No debe usarse epinefrina (adrenalina) por la posibilidad de acentuar la hipotensión arterial. Las convulsiones se pueden tratar con diazepam y los síntomas de trastornos del movimiento con biperiden.

13. ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Mantener las ampollas en la caja para protegerlas de la luz.

14. LABORATORIO

H. Lundbeck A/S Ottiliavej 9

DK-2500 Copenhagen, Dinamarca

Importado y comercializado por: Lundbeck Chile Farmacéutica Ltda.

Distribuido por Novofarma Service S.A. Av. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.

Reg. ISP Nº F-11498/16