



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Fluanxol® Depot 2 % 0,5 ml, 10 mg/0,5 ml Injektionslösung
 Fluanxol® Depot 2 % 1 ml, 20 mg/1 ml Injektionslösung
 Fluanxol® Depot 2 % Durchstechflasche, 20 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Flupentixoldecanoat (Ester)

Fluanxol Depot 2 % 0,5 ml

1 Ampulle (= 0,5 ml Injektionslösung) enthält 10 mg Flupentixoldecanoat (Ester), entspr. 7,38 mg Flupentixol.

Fluanxol Depot 2 % 1 ml

1 Ampulle (= 1 ml Injektionslösung) enthält 20 mg Flupentixoldecanoat (Ester), entspr. 14,76 mg Flupentixol.

Fluanxol Depot 2 % Durchstechflasche

1 Durchstechflasche (= 10 ml Injektionslösung) enthält 200 mg Flupentixoldecanoat (Ester), entspr. 147,60 mg Flupentixol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung und der individuellen Reaktionslage und wird ausschließlich vom behandelnden Arzt bestimmt; dieser entscheidet auch, in welchen zeitlichen Abständen die Injektion vorgenommen werden muss.

Im Allgemeinen werden 0,5–3 ml Injektionslösung (entspricht 10–60 mg Flupentixoldecanoat) in Abständen von 2–4 Wochen empfohlen. Für höhere Dosierungen stehen geeignete Darreichungsformen zur Verfügung.

Art der Anwendung

Fluanxol Depot ist nur zur tiefen intramuskulären Injektion bestimmt. Es ist eine ölige Lösung und darf deshalb nicht intravenös gegeben werden.

Dauer der Anwendung

Die Langzeittherapie mit Fluanxol Depot wird in der Regel über Monate bzw. Jahre durchgeführt. Dabei ist die niedrigste notwendige Erhaltungsdosis anzustreben.

Nach einer längerfristigen Therapie muss eine Dosisreduktion in sehr kleinen Schritten über einen großen Zeitraum hinweg und in einem engmaschigen Kontakt zwischen Arzt und Patient erfolgen.

Ältere Patienten

Ältere Patienten sollten Dosierungen erhalten, die im unteren Bereich der Dosierungsempfehlungen liegen.

Patienten mit reduzierter Nierenfunktion

Die Anwendung bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion kann in den üblichen Dosierungen erfolgen.

Patienten mit reduzierter Leberfunktion

Sorgfältige Dosierung und soweit möglich eine Serumspiegelbestimmung sind angeraten.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten nicht mit Fluanxol behandelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Fluanxol darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Flupentixoldecanoat, Neuroleptika vom Phenothiazin- und Thioxanthertyp oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Fluanxol Depot 2 %
- akuter Alkohol-, Opiat-, Hypnotika- oder Psychopharmakaintoxikation
- Patienten im Kreislaufschock oder im Koma

Aufgrund der Applikationsart (intramuskuläre Injektion) darf Fluanxol Depot nicht bei Patienten mit schweren Blutgerinnungsstörungen oder unter der Therapie mit oralen Antikoagulanzen (z. B. Phenprocoumon, Warfarin) verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fluanxol darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei:

- Leukopenie oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
- Leber- und Niereninsuffizienz
- Hypokaliämie
- Bradykardie
- angeborenem langen QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien)
- prolaktinabhängigen Tumoren, z. B. Mammatumoren
- Phäochromozytom
- schwerer Hypotonie und Hypertonie, orthostatischer Dysregulation
- Parkinson-Syndrom
- chronischen Atembeschwerden und Asthma
- Glaukom, Harnverhalt, Pylorusstenose, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung

Vor der Behandlung mit trizyklischen Neuroleptika ist das Blutbild (einschließlich des Differenzialblutbildes sowie der Thrombozytenzahl) zu kontrollieren. Bei pathologischen Blutwerten darf keine Behandlung mit trizyklischen Neuroleptika erfolgen. Eine bestehende Hypokaliämie ist vor der Behandlung auszugleichen.

Bei älteren Patienten und Patienten mit Verschädigung des Herzens können Störungen der Erregungsleitung auftreten. Eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion wird empfohlen.

Flupentixol kann, wie andere Antipsychotika auch, eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen. Eine fortbestehende QT-Inter-

vallverlängerung kann das Risiko maligner Arrhythmien erhöhen. Flupentixol sollte daher nur mit Vorsicht angewendet werden bei Risikopatienten (Patienten mit Hypokaliämie, Hypomagnesiämie oder genetischer Veranlagung) und bei Patienten mit vorbestehenden Störungen des Herz-Kreislauf-Systems, z. B. QT-Intervallverlängerung, schwere Bradykardie (<50 Herzschläge pro Minute), einem vor kurzem aufgetretenen akuten Myokardinfarkt, einem nicht-kompensierten Herzversagen oder Herzrhythmusstörungen. Gleichzeitige Behandlung mit anderen Antipsychotika sollte vermieden werden.

Bei Patienten mit Glaukom, Harnverhalt und Prostatahypertrophie ist aufgrund der anticholinergen Wirkungen von Flupentixol vorsichtig zu dosieren.

Patienten mit Phäochromozytom, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz oder zerebraler Insuffizienz zeigen häufiger hypotensive Reaktionen auf Gabe von Flupentixol und sollten deshalb sorgfältig überwacht werden.

Neuroleptika führen zu einer erhöhten Prolaktin-Ausschüttung. Experimente an Gewebekulturen sprechen dafür, dass etwa ein Drittel menschlicher Brusttumoren in vitro prolaktinabhängig sind. Obwohl aussagefähige klinische oder epidemiologische Studien nicht vorliegen, wird bei einschlägiger Vorgeschichte Vorsicht angeraten.

Obgleich die Prävalenz von Spätdyskinesien noch nicht hinreichend erforscht ist, scheint es so, dass ältere Patienten, insbesondere ältere Frauen, dafür besonders prädisponiert sind. Das Risiko der Spätdyskinesien und besonders das der Irreversibilität nimmt vermutlich mit der Therapiedauer und der Höhe der neuroleptischen Dosierung zu. Allerdings kann sich eine Spätdyskinesie auch schon nach kurzer Behandlungsdauer und niedriger Dosierung entwickeln. Die neuroleptische Behandlung selbst kann die Symptome einer beginnenden Spätdyskinesie zunächst maskieren. Nach Absetzen der Medikation tritt diese in Erscheinung.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit organischen Hirnschäden und Krampfanfällen in der Anamnese, da Flupentixol die Krampfschwelle herabsetzt und Grand-Mal-Anfälle auftreten können. Regelmäßige EEG-Kontrollen werden empfohlen. Bei Vorliegen einer Epilepsie sollte Fluanxol nur zusammen mit einer Antikonvulsiva-Behandlung Verwendung finden.

Bei jedem Neuroleptikum kann sich während der Behandlung ein malignes neuroleptisches Syndrom entwickeln (Hyperthermie, Muskelstarre, Bewusstseinschwankungen, Störungen des vegetativen Nervensystems). Das Risiko ist möglicherweise bei potenteren Neuroleptika erhöht. Patienten mit bereits bestehenden organischen Hirnschäden, geistiger Behinderung und Alkohol- und Opiatmissbrauch weisen eine erhöhte Mortalitätsrate auf.

Während der Behandlung mit Antipsychotika (inklusive Flupentixoldecanoat) wurde über das Auftreten von Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose berichtet. Besondere Vorsicht ist bei der Kombination von langwirksamen Depotantipsychotika mit

Fluanxol® Depot 2 %

anderen Arzneimitteln, die myelosuppressives Potential haben, geboten. Diese Arzneimittel können in Situationen, die dies erfordern, möglicherweise nicht schnell genug aus dem Körper ausgeschiedenen werden.

Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz-Erkrankungen

Die Daten zweier großer Anwendungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz-Erkrankungen, die mit konventionellen (typischen) Antipsychotika behandelt wurden, einem leicht erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika Behandelten ausgesetzt sind. Anhand der vorliegenden Studiendaten kann eine genaue Höhe dieses Risikos nicht angegeben werden und die Ursache für die Risikoerhöhung ist nicht bekannt.

Fluanxol Depot 2 % ist nicht zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenz-Erkrankungen zusammenhängen, zugelassen.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten cerebrovaskulären Ereignissen

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das Dreifache erhöhtes Risiko für unerwünschte cerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt. Fluanxol Depot 2 % sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Thromboembolie-Risiko

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Fluanxol Depot 2 % identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten nicht mit Fluanxol behandelt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Flupentixoldecanoat und Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung und Atemdepression kommen.

Wenn Patienten, die unter einer hohen Neuroleptika-Dosierung stehen, operiert werden, muss sorgfältig auf eventuelle Hypotension geachtet werden. Die Dosis des Anästhetikums bzw. zentral dämpfender Stoffe ist unter Umständen zu reduzieren.

Barbiturate und Carbamazepin führen möglicherweise über eine Enzyminduktion zu

einem gesteigerten Metabolismus von Flupentixoldecanoat.

Die Wirkung von blutdrucksenkenden Medikamenten kann bei gleichzeitiger Anwendung von Flupentixoldecanoat verstärkt werden. Die blutdrucksenkende Wirkung von Guanethidin, Clonidin und Alpha-Methyldopa kann dagegen abgeschwächt werden.

Von der gleichzeitigen Anwendung Reserpin-haltiger Präparate wird abgeraten.

Bei gleichzeitiger Gabe von Flupentixoldecanoat und Propranolol kann eine Erhöhung der Plasmaspiegel beider Medikamente nicht ausgeschlossen werden.

Die Wirkung von Dopaminagonisten (z. B. Bromocriptin, Amantadin, Levodopa) wird abgeschwächt, die von Dopaminantagonisten (Metoclopramid, Bromoprid, Alizaprid) verstärkt.

Die leichten anticholinergen Wirkungen von Flupentixoldecanoat können durch Anticholinergika (z. B. Benztropin) oder andere Pharmaka mit anticholinergen Wirkungen verstärkt werden.

Durch anticholinerge Antiparkinsonmittel wie Biperiden kann die Wirkung von Flupentixoldecanoat abgeschwächt werden.

Flupentixol kann zu verändertem hepatischen Metabolismus und damit zu erhöhten Plasmakonzentrationen von trizyklischen Antidepressiva führen. Die sich daraus ergebenden klinischen Wirkungen sind nicht vorhersehbar. Vorsicht ist auch bei der Kombination mit MAO-Hemmern geboten.

Durch die Kombination mit Lithiumsalzen können die Plasmaspiegel von Flupentixol erhöht werden. Dadurch erhöht sich das Risiko extrapyramidal-motorischer Begleitwirkungen.

Umgekehrt können auch die Lithium-Plasmaspiegel erhöht werden. Sehr selten wurden unter dieser Kombination schwere neurotoxische Syndrome beobachtet.

Bei der Behandlung einer Hypotonie sollte Adrenalin nicht zusammen mit Flupentixoldecanoat verabreicht werden, da die Gabe von Adrenalin zu einem weiteren Blutdruckabfall führen kann (Adrenalinumkehr). Schwere Schockzustände können jedoch mit Noradrenalin behandelt werden (s. Abschnitt 4.9).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Flupentixoldecanoat und Phenytoin kann eine Veränderung des Phenytoin-Metabolismus nicht ausgeschlossen werden. Dadurch können möglicherweise toxische Plasmaspiegel erreicht werden.

Koffein wirkt möglicherweise den antipsychotischen Eigenschaften von Neuroleptika entgegen. Die Daten sind allerdings widersprüchlich.

Eine Verstärkung der durch Polypeptid-Antibiotika (z. B. Capreomycin, Colistin, Polymyxin B) hervorgerufenen Atemdepression durch Flupentixoldecanoat kann nicht ausgeschlossen werden.

Unter einer Behandlung mit Fluanxol kann es durch Prolaktin-Erhöhung zu einer Abschwächung der Wirkung einer Gabe von Gonadorelin kommen.

Die Stoffwechsellaage von insulinpflichtigen Diabetikern unter Flupentixolbehandlung (besonders bei hoher Dosierung) kann instabil werden und ggf. diätetische und medikamentöse Maßnahmen bzw. eine Anpassung der Antidiabetika-Einstellung notwendig machen.

Unter der Behandlung mit Fluanxol kann das Ergebnis eines Schwangerschaftstests verfälscht sein (falsch positives Ergebnis).

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern können (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III oder bestimmte Antibiotika, Malaria-Mittel, Antihistaminika, Neuroleptika, Antidepressiva) oder zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika) sollte vermieden werden.

Die Kombination mit Alkohol führt zu einer wechselseitigen Wirkungsverstärkung.

Hinweis:

Der Patient sollte davon in Kenntnis gesetzt werden, dass er ohne Wissen des behandelnden Arztes keine anderen Medikamente – auch keine frei verkäuflichen Arzneimittel – einnehmen sollte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Fluanxol liegen keine ausreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentell ergaben sich keine Hinweise auf Teratogenität (s. Abschnitt 5.3). Fluanxol sollte während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten und letzten Trimenon, nur nach sorgfältiger Abwägung von therapeutischem Nutzen für die Mutter und möglichem Risiko für den Feten verordnet werden.

Flupentixol ist plazentagängig. Fetale Serumkonzentrationen betragen durchschnittlich 24 % der mütterlichen Serumkonzentration.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Flupentixol) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können.

Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Wenn eine Behandlung mit Fluanxol in den letzten Schwangerschaftswochen unumgänglich ist, sollten Neuroleptika nach Möglichkeit niedrig dosiert werden, um reversible Nebenwirkungen (u. a. cholestatischer Ikterus) beim Neugeborenen zu vermeiden.

In Tierstudien zeigte sich die Reproduktionstoxizität von Flupentixol.

Stillzeit

Da der Wirkstoff in der Muttermilch akkumuliert und höhere Konzentrationen als im Serum erreichen kann, sollte bei notwendi-

ger Therapie während der Stillzeit abgestellt werden.

Fertilität

Beim Menschen wurden Nebenwirkungen wie Hyperprolaktinämie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe, erhöhte Libido, erektile Dysfunktion und Ausbleiben der Ejakulation berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Nebenwirkungen können negative Auswirkungen auf die männliche und/oder weibliche Sexualfunktion bzw. Fertilität haben.

Sollten klinisch relevante Formen von Hyperprolaktinämie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe, sexueller Dysfunktion auftreten, sollte die Dosis von Flupentixol falls möglich verringert oder die Therapie beendet werden. Die Symptome sind reversibel und klingen nach Absetzen von Flupentixol wieder ab.

Während präklinischer Fertilitätsstudien bei Ratten hatte Flupentixol eine leichte Auswirkung auf die Schwangerschaftsrate weiblicher Tiere. Diese Effekte wurden bei Dosierungen, die deutlich über den im klinischen Bereich angewendeten lagen, beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten, zumindest während der ersten Phase der Behandlung, ganz unterbleiben. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind überwiegend dosisabhängig. Ihre Häufigkeit und Schwere sind zu Beginn der Behandlung stärker ausgeprägt und lassen während der weiteren Behandlung nach.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)
Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$)
Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten: ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden nach Gabe von Fluanxol berichtet:

Erkrankungen des Nervensystems

- Extrapyrämidalmotorische Symptome

Sehr häufig:

Frühdyskinesien (Zungen-Schlund-Krämpfe, Schiefhals, Kiefermuskelskrämpfe, Blickkrämpfe, Versteifung der Rückenmuskulatur), Parkinsonsyndrom (Hypomimie, Tremor, Rigor, Akinese, Hypersalivation), Akathisie (Unfähigkeit, sitzen zu bleiben, Bewegungsdrang), Hyperkinesie, Hypokinesie

In diesen Fällen ist eine Dosisreduktion und/oder die Gabe eines Antiparkinsonmittels (ggf. als i.v.-Injektion) erforderlich.

- Malignes Neuroleptika-Syndrom

Selten:

Lebensbedrohliches malignes Neuroleptika-Syndrom (Fieber über 40 °C, Muskelstarre, vegetative Entgleisung mit Herzjagen und Bluthochdruck, Bewusstseinsstrübung bis Koma)

Ein sofortiges Absetzen der Medikation und intensivmedizinische Maßnahmen sind erforderlich.

- Andere ZNS-Effekte

Häufig:

Dystonie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen

Gelegentlich:

Benommenheit, Lethargie, delirante Symptome (insbesondere unter Kombination mit anticholinerg wirksamen Substanzen), zerebrale Krampfanfälle, Regulationsstörungen der Körpertemperatur

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig:

Orthostatische Dysregulation, Hypotonie: insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Patienten mit Phäochromozytom, zerebrovaskulärer, renaler oder kardialer Insuffizienz.

Bei einer schweren Hypotension müssen entsprechende Notfallmaßnahmen eingeleitet werden.

Gelegentlich:

Hitzewallung

Nicht bekannt:

Fälle von Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose)

Herzerkrankungen

Sehr häufig:

Tachykardie: insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Patienten mit Phäochromozytom, zerebrovaskulärer, renaler oder kardialer Insuffizienz

EKG-Veränderungen wurden beobachtet (Störungen der Erregungsausbreitung und -rückbildung).

Häufig:

Herzrasen

Selten:

Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig:

Dyspnoe, Gefühl der verstopften Nase

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:

Mundtrockenheit

Häufig:

Dyspepsie, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe

Gelegentlich:

Unterleibsschmerzen, Blähungen

Selten:

Lebensbedrohlicher paralytischer Ileus

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich:

Passagere Leberfunktionsstörungen, Abflussstörungen der Galle, Gelbsucht

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig:

Miktionsstörung, Harnverhalt

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:

Pruritus, Hyperhidrose

Gelegentlich:

Dermatitis, allergische Hautreaktionen, Photosensibilität (Vorsicht bei Sonneneinstrahlung)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig:

Myalgie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:

Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeitsreaktion

Endokrine Erkrankungen

Selten:

Hyperprolaktinämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig:

Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit, Appetitverlust

Selten:

Hyperglykämie, gestörte Glukosetoleranz

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten:

Agranulozytose, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie

Sehr selten:

Eosinophilie, Panzytopenie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich:

Erektile Dysfunktion, Ausbleiben der Ejakulation

Selten:

Gynäkomastie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:

Abnahme der Libido

Gelegentlich:

Unruhe, Schlafstörungen, Erregung, depressive Verstimmung

Selten:

Reaktivierung bzw. Verschlechterung psychotischer Prozesse

Augenerkrankungen

Häufig:

Abnormales Sehen, Akkommodationsstörungen, vermehrter Tränenfluss, Erhöhung des Augeninnendrucks

Gelegentlich:

Pigment-, Kornea- und Linseneinlagerungen

Fluanxol® Depot 2 %

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig:

Müdigkeit, insbesondere zu Beginn der Behandlung

Häufig:

Asthenie

Gelegentlich:

Reaktionen an der Einstichstelle

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt:

Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6).

Wie auch bei anderen Antipsychotika wurden für Flupentixol in seltenen Fällen Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikuläre Arrhythmien – Kammerflimmern, Kammertachykardie, Torsade de Pointes und plötzliche Todesfälle unklarer Genese berichtet (s. Abschnitt 4.4).

Plötzliches Absetzen von Flupentixol kann Entzugserscheinungen hervorrufen. Die häufigsten Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Rhinorrhoe, Schwitzen, Myalgie, Parästhesie, Schlaflosigkeit, Unruhe, Angstgefühl und Agitiertheit. Es kann vorkommen, dass Patienten auch unter Schwindel, abwechselndem Hitze- und Kältegefühl sowie unter Tremor leiden. Die Symptome beginnen innerhalb von 1 bis 4 Tagen nach Absetzen des Medikaments und lassen innerhalb von 7 bis 14 Tagen nach.

Nach zumeist längerer und hochdosierter Therapie kann es zur Manifestation von Spätdyskinesien kommen (anhaltenden vielfach irreversiblen hyperkinetischen Syndromen mit abnormen unwillkürlichen Bewegungen, vor allem im Bereich von Kiefer- und Gesichtsmuskulatur, aber auch athetoiden, dystonen und ballistischen Bewegungen der Extremitäten). Eine gesicherte Therapie dieser Symptome ist derzeit nicht bekannt. Auf erste dyskinetische Anzeichen, vorwiegend im lingualen und digitalen Bereich, ist unbedingt zu achten.

Bei Auftreten von hohem Fieber und Muskelstarre ist an ein malignes Neuroleptika-Syndrom zu denken (s. o.), welches nicht selten als Katatonie fehlinterpretiert wird. Da hier eine erneute Neuroleptikum-Gabe lebensbedrohliche Konsequenzen haben kann, ist die Differenzialdiagnose von entscheidender Bedeutung (Medikamentenanamnese, Prüfung auf Rigor, Fieber sowie CK-Anstieg im Blut oder Harn).

Bei der Anwendung von Pharmaka vom Typ der trizyklischen Neuroleptika ist unabhängig von der Indikation eine laufende Kontrolle des Blutbildes notwendig. Vor der Behandlung ist das Blutbild (einschließlich des Differenzialblutbildes sowie der Thrombozytenzahl) zu kontrollieren. Bei pathologischen Blutwerten darf keine Behandlung mit trizyklischen Neuroleptika erfolgen. Nach Beginn der Behandlung sollten über einen Zeitraum von vier Monaten wöchentlich Blutbildkontrollen (einschließlich des Differenzialblutbildes) vorgenommen werden. Bei unauffälligen Befunden können danach Kontrollen in größeren Abständen erfolgen. Bei schnell-

lem Absinken der Leukozytenzahl – insbesondere bei Werten unter 3000/mm³ – oder anderen Blutbildveränderungen, ist die Behandlung mit trizyklischen Neuroleptika sofort abzubrechen und durch andere Therapieformen zu ersetzen.

Gegebenenfalls sind intensivmedizinische Maßnahmen durchzuführen. Blutbildkontrollen sind bis zur Normalisierung erforderlich.

Der Patient sollte angehalten werden, bei Fieber, Zahnfleisch- und Mundschleimhautentzündungen, Halsschmerzen oder eitriger Angina sowie grippeähnlichen Symptomen, insbesondere, wenn diese Symptome innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der medikamentösen Behandlung auftreten, keine Selbstmedikation mit Analgetika/Antibiotika durchzuführen, sondern sofort seinen behandelnden Arzt aufzusuchen.

Nieren- und Leberfunktion sowie Kreislaufsituation (einschließlich EKG-Ableitung) sind während der Therapie in regelmäßigen Abständen zu überwachen, bei chronischer Behandlung sollten entsprechende Kontrolluntersuchungen mindestens alle sechs Monate durchgeführt werden. Ein Ausgangs-EKG sollte für spätere Verlaufskontrollen vorliegen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz,
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,
D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

- Somnolenz bis Koma, mitunter Erregung und delirante Verwirrtheit
- anticholinerge Effekte: verschwommenes Sehen, Glaukomanfall, Ausbleiben der Darmmotilität, Urinretention
- Hypotension, Tachykardie oder Bradykardie, ventrikuläre Arrhythmien, QT-Verlängerung, Torsade de Pointes, Herzversagen bis hin zum Herzstillstand
- Kreislaufversagen, Schock
- Hyperthermie oder Hypothermie
- seltener zerebrale Krampfanfälle
- schwere extrapyramidale Störungen: akute dyskinetische oder dystone Symptome, Zungen-Schlund-Syndrom, Blickkrämpfe, laryngeale oder pharyngeale Spasmen
- selten respiratorische Komplikationen: Zyanose, Atemdepression, Atemstillstand, Aspiration, Pneumonie

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Die Therapie erfolgt symptomatisch und unterstützend, orientiert an den allgemeinen Prinzipien der Vorgehensweise bei Überdosierungen, mit folgenden Besonderheiten:

- Analeptika sind kontraindiziert, da infolge einer möglichen Senkung der Krampfschwelle durch Flupentixol eine Neigung zu zerebralen Krampfanfällen besteht.
- Bei schweren extrapyramidalen Symptomen Antiparkinsonmittel, z. B. Biperiden (i. v.). Eine Verkrampfung der Schlundmuskulatur kann die Intubation erschweren; in diesem Fall kann ein Muskelrelaxans, z. B. ein Suxamethoniumhalogenid, angewendet werden.
- Bei Hypotonie wegen der paradoxen Verstärkung keine adrenalinartig wirkenden Kreislaufmittel, sondern noradrenalinartig wirkende Mittel (z. B. Noradrenalin-Dauertropfinfusion) oder Angiotensinamid geben. Beta-Agonisten sollten vermieden werden, weil sie die Vasodilatation erhöhen.
- Anticholinerge Symptome lassen sich ggf. durch die Gabe von Physostigminsalicylat (1 bis 2 mg i. v.) behandeln (eventuell wiederholen); von einer routinemäßigen Anwendung muss jedoch wegen der schweren Nebenwirkungen abgesehen werden.
- Bei wiederholten epileptischen Anfällen sind Antikonvulsiva unter der Voraussetzung indiziert, dass eine künstliche Beatmung möglich ist, weil die Gefahr einer Atemdepression besteht.
- Forcierte Diurese oder Dialyse ist wenig hilfreich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thioxanthen – Derivate

ATC-Code: N05AF01

Flupentixol ist ein hochpotentes Neuroleptikum aus der Reihe der Thioxanthe. Es existieren zwei Strukturisomere, dabei ist das Cis(Z)-Isomer biologisch etwa um den Faktor 50 bis 700 aktiver als das Trans(E)-Isomer. Die Depotform Flupentixoldecanoat enthält zu nahezu 100 % das hochwirksame Cis-Isomer, das mit Dekansäure verestert ist.

Antipsychotische Wirkungen können möglicherweise bereits zwei Tage nach Beginn der oralen Therapie beobachtet werden, während antidepressive Aktivitäten einer niedrig dosierten Therapie nach ca. drei Therapietagen zu erwarten sind. Cis-Flupentixol bindet sowohl an D1- als auch an D2-Rezeptoren. Hierdurch wird eine Prolaktinerhöhung, eine Verminderung der Apomorphin- und Amphetamin-Hyperaktivität sowie eine Katalepsie und Hemmung der Vermeidungs- und Fluchtreaktion im Tierversuch bewirkt. Des Weiteren bindet Flupentixol an Serotonin-2-Rezeptoren und sehr schwach an cholinerge und histaminerge Rezeptoren.

Das klinische Wirkprofil ist charakterisiert durch antipsychotische Wirkungen: Reduktion von Wahn, Halluzinationen, schizophrenen Ich-Störungen und Denkzerfahrenheit, Dämpfung psychomotorischer Erregung und affektiver Gespanntheit.

Mit der Unterbrechung der dopaminergen Transmission im Corpus striatum werden

die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen erklärt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der intramuskulären Injektion von Flupentixoldecanoat steigt die Serumkonzentration langsam an und erreicht bei den meisten Patienten einen maximalen Wert 4 bis 8 Tage post injectionem. In einigen wenigen Fällen wird die höchste Plasmakonzentration bereits am zweiten Tag nach der Injektion registriert.

Bei Bestimmung der Konzentration von Flupentixol in den verschiedenen Tierorganen (z. B. Lunge, Leber, Niere, Milz u. a.) wurde die niedrigste Wirkstoffkonzentration im Gehirn gefunden. Dabei wurde das unmetabolisierte Flupentixol nachgewiesen, daneben auch kleine Mengen des Desalkylderivates sowie des Sulfoxids.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Flupentixol findet durch Sulfoxidation, Abspaltung des am Piperazinring N-gebundenen Hydroxyethylsters sowie Kombinationen beider Abbauarten statt; ferner werden Glucuronidkonjugate gebildet. Die Ausscheidung erfolgt teilweise renal, die Hauptmenge wird in den Faeces ausgeschieden.

Flupentixoldecanoat, ein Decansäureester des Flupentixol, zeichnet sich durch eine hohe Lipophilie aus. Pharmakokinetisch stellt die intramuskuläre Applikation von Flupentixoldecanoat in ölgiger Grundlage die Applikation eines Prodrugs dar, welches aus dem Öldepot im Muskel langsam freigesetzt und in den Organismus abgegeben wird. Die Freisetzung des Esters aus dem Depot erfolgt durch Diffusion, zum Teil aber auch durch metabolischen Abbau des Öls. Im Organismus außerhalb des Applikationsortes und seiner unmittelbaren Umgebung wird der Ester (Prodrug) zu dem aktiven Wirkstoff Flupentixol hydrolysiert, wobei Flupentixol und Decansäure entstehen. Durch die Freisetzung von Flupentixol aus der ölgigen Lösung verlängert sich die biologische Halbwertszeit von 1,5 Tagen nach Einmalapplikation auf 3–8 Tage bzw. nach Mehrfachapplikation auf 17 Tage (Freisetzungshalbwertszeit aus dem Depot). Alle Gewebe, die bisher untersucht worden sind, vermögen Flupentixoldecanoat zu hydrolysieren; Leber, Blut und Gehirn sind dabei die aktivsten. Das freigesetzte Flupentixol gelangt auf humoralen Wege in die einzelnen Organe, wobei hohe Substanzkonzentrationen vor allem in der Leber, der Lunge, den Nieren, der Milz, dem Herzen und den Organen des Gastrointestinaltraktes erzielt werden, während die Konzentration im Blut hierzu verhältnismäßig niedrig ist. Die Konzentration von Flupentixol im Gehirn ist niedriger als in den übrigen Organen.

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit ist nach i.m.-Applikation von Flupentixoldecanoat höher als nach oraler Gabe von Flupentixoldihydrochlorid, da der Wirkstoff nach intramuskulärer Verabreichung in höherem Ausmaß direkt in den allgemeinen Kreislauf gelangt, nach oraler Gabe dagegen bei der Leberpassage ein First-Pass-Effekt auftritt.

Vergleicht man die Serumkonzentration nach 7 Tagen post injectionem – zu diesem Zeitpunkt wird die höchste Konzentration erreicht – mit der nach 14 Tagen, so ist die Serumkonzentration in der Zwischenzeit noch nicht um 50 % abgefallen, woraus zu schließen ist, dass mindestens ein Injektionsintervall von 14 Tagen, bei einigen Patienten auch von 3 bis 4 Wochen möglich ist. Nur bei einigen Patienten ist nach den Serumwerten ein Injektionsintervall von weniger als 14 Tagen angezeigt. Die interindividuelle Variation der Maximum/Minimum-Fluktuation innerhalb eines Dosierungsintervalls liegt nach 2 %igem Flupentixoldecanoat bei 1:7, nach 10 %igem Flupentixoldecanoat bei 1:5.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Studien zur chronischen Toxizität lassen kein spezielles Risiko für den Menschen erkennen. In Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit wurden bei intramuskulärer Applikation großer Volumina Ölzysten im Gewebe um die Injektionsstelle sowie in den regionalen Lymphknoten und Mikroembolien der Lunge beim Hund festgestellt. Diese Veränderungen wurden durch den Trägerstoff verursacht und sind beim Menschen nach fachgerechter Injektion von Fluanxol Depot 2 % im empfohlenen Dosierungsbereich aufgrund der relativ geringen Applikationsvolumina nicht zu erwarten.

Flupentixol wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkung untersucht. Bisherige Tests an Bakterien zeigten negative Resultate. Aus Langzeituntersuchungen zur Karzinogenität an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorverzeugendes Potential. In der Hochdosis-Gruppe zeigte sich jedoch eine geringfügige Zunahme von Hypophysenadenomen bei männlichen Tieren. Die Bedeutung dieses Befundes für den Menschen ist unklar.

Die pränatale Exposition mit Flupentixol ergab unterhalb der maternaltoxischen Grenze keinen Hinweis auf ein teratogenes Potential. Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei Ratten ab 15 mg/kg KG festgestellt. Untersuchungen zur Peri- und Postnatalentwicklung liegen nicht vor.

Für bestimmte Neuroleptika ist bekannt, dass sie in vitro im nano- bis mikromolaren Konzentrationsbereich exprimierte HERG-Kanäle blockieren. Diese Kanäle sind für die Repolarisation im Herzen verantwortlich. Die Substanzen haben daher das Potential, bestimmte Formen von ventrikulären Herzrhythmusstörungen (QT-Intervallverlängerung, Torsades de Pointes) auszulösen. Für Flupentixol ist diesbezüglich bisher nichts bekannt. Eine vergleichbare Wirkung, insbesondere nach hochdosierter Gabe, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden (s. auch Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Reproduktionstoxizität

Während Fertilitätsstudien an Ratten zeigte Flupentixol leichte Auswirkungen auf die Schwangerschaftsrate weiblicher Tiere. Diese Effekte wurden bei Dosierungen, die deutlich über den im klinischen Bereich angewendeten liegen, beobachtet.

Reproduktionsstudien bei Mäusen, Ratten und Kaninchen zeigten keine teratogenen Effekte. Embryotoxische Effekte traten bei Ratten und Kaninchen in Form von post implantation loss/erhöhten Absorptionsraten oder gelegentlichen Fehlgeburten bei für das Muttertier toxischen Dosierungen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mittelkettige Triglyceride, Schutzgas: Stickstoff

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Bei Entnahme aus Mehrdosenbehältnissen (Fluanxol Depot 2 % Durchstechflaschen) soll die Injektionslösung 14 Tage nach Anbruch des Behältnisses nicht mehr verwendet werden. Das Präparat soll nach Anbruch nicht über 25 °C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ampullen und Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fluanxol Depot 2 % 0,5 ml

5 Ampullen 0,5 ml N 3

Fluanxol Depot 2 % 1 ml

1 Ampulle 1 ml N 1

5 Ampullen 1 ml N 3

Klinikpackung

Fluanxol Depot 2 % Durchstechflasche

1 Durchstechflasche 10 ml N 1

Klinikpackung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur klare Lösungen verwenden! Bei Teilentnahme aus Ampullen den Rest verwerfen!

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Telefon: (0214) 30-51 348
Telefax: (0214) 30-51 603

E-Mail-Adresse:
bayer-vital@bayerhealthcare.com

8. ZULASSUNGNUMMERN

Fluanxol Depot 2 % 0,5 ml
6462889.00.00

Fluanxol Depot 2 % 1 ml
6016739.00.00

Fluanxol Depot 2 % Durchstechflasche
6462872.00.00

Fluanxol® Depot 2 %



9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

Fluanxol Depot 2 % 0,5 ml
03.09.2004

Fluanxol Depot 2 % 1 ml
03.09.2004

Fluanxol Depot 2 % Durchstechflasche
03.09.2004

10. STAND DER INFORMATION

08/2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin