Fluanxol Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluanxol 0,5 mg Filmtabletten
Fluanxol 1 mg Filmtabletten
Fluanxol 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fluanxol 0,5 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 0,5 mg Flupentixol (als 0,584 mg Flupentixoldihydrochlorid).
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 19 mg Lactose (als Monohydrat)/Filmtablette

Fluanxol 1 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 1 mg Flupentixol (als 1,168 mg Flupentixoldihydrochlorid).
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 18,86 mg Lactose (als Monohydrat)/Filmtablette

Fluanxol 5 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 5 mg Flupentixol (als 5,840 mg Flupentixoldihydrochlorid).
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: enthält 48,49 mg Lactose (als Monohydrat)/Filmtablette und 0,06 mg Gelborange S (E 110)/Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Fluanxol 0,5 mg Filmtabletten
Runde, leicht bikonvexe, gelbe Filmtabletten, Durchmesser 6,5 mm, mit FD geprägt

Fluanxol 1 mg Filmtabletten
Ovale, leicht bikonvexe, gelbe Filmtabletten, Größe 8 × 5,5 mm, mit FF geprägt

Fluanxol 5 mg Filmtabletten
Ovale, leicht bikonvexe, ocker-gelbe Filmtabletten, Größe 8 × 11,75 mm, mit FK geprägt

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akut- und Langzeitbehandlung schizophrener Psychosen.
Fluanxol wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Die Dosierung sollte je nach Zustand des Patienten individuell angepasst werden. Im Allgemeinen sollten zu Beginn niedrige Dosen angewendet und, abhängig von der therapeutischen Reaktion, möglichst schnell auf die optimal wirkende Dosis erhöht werden. Die Erhaltungsdosis kann üblicherweise als Einzeldosis am Morgen eingenommen werden.

Die Anfangsdosis beträgt 3 – 15 mg Flupentixol/Tag, aufgeteilt auf zwei oder drei Dosen. Danach kann die Dosis, wenn notwendig, auf bis zu 40 mg Flupentixol/Tag erhöht werden. Die Erhaltungsdosis beträgt üblicherweise 5 – 20 mg Flupentixol/Tag.

Bei einer Umstellung von/auf andere orale Darreichungsformen von Fluanxol ist zu beachten, dass diese Arzneimittel trotz der gleichen Stärkeangabe in der Arzneimittelbezeichnung unterschiedliche Mengen des Wirkstoffs Flupentixol enthalten können.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsbild und dem individuellen Verlauf. 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 (über 65 Jahre)
Ältere Patienten sollten gewöhnlich die Hälfte der üblichen Dosis erhalten.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Keine spezifischen Daten verfügbar. Die Dosierung sollte vorsichtig erfolgen.

Eingeschränkte Leberfunktion
Es wird eine vorsichtige Dosierung, eine regelmäßige Überwachung und nach Möglichkeit eine Bestimmung der Serumspiegel empfohlen.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fluanxol bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis zu 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
Fluanxol darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis zu 18 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen
Die Filmtabletten werden unzerkaut mit oder ohne Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit (z. B. Wasser) eingenommen. Die Tagesdosis kann als Einmaldosis morgens eingenommen oder auf 2 bis 3 Einzeldosen verteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Kreislaufschock und komatöse Zustände
- ZNS-Dämpfung aus unterschiedlichen Gründen (z. B. Alkohol-, Barbiturat-, Analgetika- oder Opiatvergiftung)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung
Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suiziden (suizidalen Ereignissen) verbunden.
Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt.
Da die Besserung der Symptomatik nicht während den ersten Wochen der Behandlung auftritt, sollen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Fluanxol verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse einhergehen. Zusätzlich können diese Ereignisse zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten.

Bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen sollen daher die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden, wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Suizidgedanken oder –versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo.

Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, sollte im speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden.
Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

Vor der Behandlung mit trizyklischen Neuroleptika soll das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Thrombozytenzahl) kontrolliert werden. Bei pathologisch relevanten Blutwerten darf keine Behandlung mit trizyklischen Neuroleptika erfolgen. Eine bestehende Hypokaliämie ist vor der Behandlung auszugleichen.

Ein **malignes neuroleptisches Syndrom** kann sich entwickeln (Hyperthermie, Rigor, Bewusstseinsstörungen, Instabilität des autonomen Nervensystems). Dieses Risiko ist möglicherweise größer als bei anderen, höher potenten Neuroleptika. In Fällen mit tödlichem Ausgang waren hauptsächlich Patienten mit bestehendem organischen Psychosyndrom, Oligophrenie, Opiat- und Alkoholmissbrauch betroffen.
Die Therapie erfolgt in erster Linie durch Absetzen des Neuroleptikums, symptomatische Behandlung und Anwendung allgemeiner unterstützender Maßnahmen. Dantrolen und Bromocriptin können hilfreich sein.
Nach Absetzen oraler Neuroleptika können die Symptome über eine Woche und bei Depot-Arzneiformen etwas länger anhalten.

Für Arzneimittel aus der Arzneimittelklasse wie Fluanxol ist Vorsicht geboten bei
- Patienten mit organischen Hirnschäden
- Krampfanfälle in der Anamnese, z. B. Epilepsie
- Parkinson-Syndrom
- Leberfunktionsstörungen
- Nierenfunktionsstörungen
- Herzinsuffizienz
- Bradykardie, Arrhythmie, Erregungsleitungsstörung, angeborenes langes QT-Syndrom
- Schwere Hypotonie und Hypertonie, orthostatische Dysregulation
- Prolaktin-abhängige Tumore (z. B. Mammakarzinom)

- Chronische Atembeschwerden, Asthma
- Glaukom
- Pylorusstenose
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung, Harnverhalten
- Phäochromozytom
- Leukopenie und Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
- Thromboseneigung
- Knochenmarksdepression
- Hypokaliämie
- Hypokalziämie und verminderter Eisenspiegel
- Ältere Patienten

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit organischen Hirnschäden und Krampfanfällen in der Anamnese, da die Krampfschwelle herabsetzt werden kann und Grand-mal-Anfälle auftreten können. Regelmäßige EEG-Kontrollen werden empfohlen. Bei Vorliegen einer Epilepsie sollte Fluanxol nur zusammen mit einer Antikonvulsiva-Behandlung Anwendung finden.
In Plazebo-kontrollierten Studien hat man bei manchen atypischen Antipsychotika ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Nebenwirkungen bei Patienten mit Demenz festgestellt. Die Ursache für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko kann daher bei anderen Antipsychotika oder anderen Patientengruppen nicht ausgeschlossen werden.
Flupentixol sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz oder zerebraler Insuffizienz zeigen häufiger hypotensive Reaktionen auf Gabe von Flupentixol und sollten deshalb sorgfältig überwacht werden.
Flupentixol kann eine QT-Verlängerung verursachen. Persistierende verlängerte QT-Intervalle können das Risiko für maligne Arrhythmien erhöhen. Daher sollte Flupentixol nur mit Vorsicht bei empfindlichen Patienten angewendet werden (bei Patienten mit Hypokaliämie, Hypomagnesiämie oder einer genetischen Disposition) und bei Patienten mit anamnestisch kardiovaskulären Erkrankungen, z. B. QT-Verlängerung, deutlicher Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute), kürzlich erlittenem Myocardinfarkt, nicht kompensierter Herzinsuffizienz oder kardialen Arrhythmien. Die gleichzeitige Behandlung mit anderen Antipsychotika sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).
Bei älteren Patienten und bei Patienten mit Vorschädigung des Herzens können Störungen der Erregungsleitung auftreten. Eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion wird empfohlen.
Ältere Patienten sind besonders anfällig für orthostatische Hypotension.

Bei Patienten mit Glaukom, Harnverhaltung und Prostatahypertrophie ist auf Grund der anticholinergen Wirkung von Flupentixol vorsichtig zu dosieren.

Obgleich die Prävalenz von Spätdyskinesien noch nicht hinreichend erforscht ist, scheinen ältere Patienten dafür besonders prädisponiert zu sein. Das Risiko der Spätdyskinesien nimmt vermutlich mit der Therapiedauer und der Höhe der neuroleptischen Dosierung zu. Allerdings kann sich eine Spätdyskinesie auch schon nach kurzer Behandlungsdauer entwickeln. Die neuroleptische Behandlung selbst kann die Symptome einer beginnenden Spätdyskinesie zunächst maskieren und diese kann erst nach Absetzen des Arzneimittels in Erscheinung treten.

Flupentixol wird nicht für die Behandlung leicht erregbarer oder hyperaktiver Patienten empfohlen, da die aktivierende Wirkung zu einer Steigerung dieser Symptome führen kann.
Wenn der Patient bisher mit Tranquilizern oder Neuroleptika mit sedierender Wirkung behandelt wurde, sollten diese nicht plötzlich, sondern graduell abgesetzt werden.

Flupentixol kann den Insulin- und Glucosestoffwechsel verändern, was eine Anpassung der antidiabetischen Therapie bei Diabetes-Patienten notwendig machen könnte.

Ein niedriger Kalziumspiegel kann zu EPS prädisponieren, ein verminderter Eisenspiegel zu Akathisie.

Bei Langzeitbehandlung, vor allem mit hoher Dosierung, sollten die Patienten sorgfältig überwacht und regelmäßig untersucht werden, insbesondere Kontrolle der Herzfunktion, Blutbild, Leber- und Nierenfunktion.

Unter der Behandlung mit Arzneimitteln wie Fluanxol kann das Ergebnis eines Schwangerschaftstestes verfälscht sein.

Venöse Thromboembolien (VTE)
Es wurden Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika berichtet.
Sofern Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für eine VTE aufweisen, sollen alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Fluanxol genau bestimmt und Vorbeugungsmaßnahmen getroffen werden.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten cerebrovaskulären Ereignissen
In randomisierten Placebo kontrollierten Studien an dementen Populationen wurde bei einigen atypischen Antipsychotika ein 3-fach erhöhtes Risiko von zerebrovaskulären Nebenwirkungen beobachtet. Der Mechanismus für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko kann für andere Antipsychotika oder für andere Patientenpopulationen nicht ausgeschlossen werden. Fluanxol sollte bei Patienten mit Risiko für Schlaganfall nur mit Vorsicht angewendet werden.

Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz
Die Daten zweier großer Beobachtungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz, die mit Antipsychotika behandelt wurden, ein geringfügig erhöhtes Sterbe-Risiko im Vergleich zu unbehandelten Patienten aufwiesen. Es gibt nur unzureichende Daten für eine sichere Einschätzung des exakten Risiko-Ausmaßes und der Grund für das erhöhte Risiko ist nicht bekannt.

Fluanxol ist nicht für die Behandlung von Verhaltensstörungen in Zusammenhang mit Demenz zugelassen.

Sonstige Bestandteile
Die Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Fluanxol nicht einnehmen.

5 mg Filmtabletten enthalten auch Gelborange S (E 110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Fluanxol und anderen ***zentraldämpfenden Arzneimitteln*** (z. B. Neuroleptika, Anxiolytika, Sedativa, Antidepressiva, Schlafmittel, sedierende Antihistaminika, Anästhetika, Analgetika vom Opiattyp, Antikonvulsiva) kann es zu gegenseitiger Verstärkung der Wirkung bis hin zur Depression von kardiovaskulären und respiratorischen Funktionen kommen. Auch durch Alkohol kann es zu gegenseitiger Wirkungsverstärkung kommen.

Neuroleptika können die blutdrucksenkende Wirkung von ***Antihypertensiva*** verstärken. Der antihypertensive Effekt von ***Guanethidin, Clonidin*** und ähnlich wirkenden Substanzen kann dagegen verringert werden.

Von der gleichzeitigen Anwendung ***reserpinhaltiger Präparate*** wird abgeraten.

Die gleichzeitige Anwendung von Neuroleptika und ***Lithium*** erhöht das Risiko einer Neurotoxizität und extrapyramidaler Nebenwirkungen.

Der Metabolismus ***trizyklischer Antidepressiva*** und Neuroleptika wird gegenseitig gehemmt, die sich daraus ergebenden klinischen Wirkungen sind nicht vorhersehbar.

Vorsicht ist auch geboten bei ***MAO-Hemmern***.

Die Wirkung ***von Dopamin-Agonisten (z. B. Levopoda, Bromocriptin, Amantidin) und adrenergenen Arzneimitteln*** kann durch Flupentixol abgeschwächt werden, die Wirkung von ***Dopaminantagonisten (z. B. Metoclopramid, Piperazin und piperazinhaltigen Arzneimittel)*** kann verstärkt und das Risiko von extrapyramidalen Symptomen erhöht werden.

Die Wirkung von ***Anticholinergika*** kann durch Fluanxol verstärkt werden.
Anticholinerge Antiparkinsonmittel können die Wirkung von Fluanxol abschwächen.

Bei der Behandlung einer Hypotonie sollte Adrenalin nicht zusammen mit Fluanxol angewendet werden, da die Gabe von Adrenalin zu einem weiteren Blutdruckabfall führen kann (paradoxe Wirkung). Schwere Schockzustände können mit Noradrenalin behandelt werden.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluanxol und ***Phenytoin*** kann eine Veränderung des Phenytoin-Metabolismus nicht ausgeschlossen werden. Dadurch können möglicherweise toxische Plasmaspiegel erreicht werden.

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

Eine Zunahme des QT-Intervalles, die möglicherweise durch eine antipsychotische Therapie verursacht sein kann, kann durch eine gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls eine QT-Verlängerung bedingen können, erhöht werden. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel sollte daher vermieden werden.

Zu Begleitmedikationen, die bekanntermaßen eine signifikante QT-Verlängerung hervorrufen, zählen die folgenden Arzneimittelklassen:
- ***Antiarrhythmika der Klasse Ia und III (z. B. Chinidin, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid)***
- einige ***Makrolide (z. B. Erythromycin)***
- einige ***Antipsychotika (z. B. Thioridazin)***
- einige ***Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol)***
- einige ***Chinolonantibiotika (z. B. Gatifloxacin, Moxifloxacin)***

Diese Liste ist nicht vollständig und einzelne andere Arzneimittel, die bekanntlich auch signifikant das QT-Intervall verlängern (z. B. Cisaprid, Lithium), sollten ebenfalls vermieden werden.

Arzneimittel, die bekannterweise Elektrolytveränderungen verursachen können wie z. B. ***Thiazid-Diuretika (Hypokaliämie)*** und Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Flupentixol erhöhen können, sollten nur mit Vorsicht angewendet werden, da sie QT-Verlängerungen und maligne Arrhythmien bedingen könnten (siehe Abschnitt 4.4.).

Nachfolgende Wechselwirkungen wurden aus der Arzneimittelklasse wie Fluanxol berichtet:
- Tramadol, Bupropion, Zotepin: Absenkung der Krampfschwelle
- Paroxetin, Fluoxetin: Spiegelerhöhung des Neuroleptikums (EPS, Akathisie erhöht)
- Carbamazepin: erhöhte Clearance und damit kann es zu Wirkungsverminderung kommen
- Valproat: verstärkte Neurotoxizität durch verminderte Ausscheidung von Valproat
- Propanolol: gegenseitige Spiegelerhöhung, dadurch kann es zu Hypotonie und Bradykardie kommen
- Bisoprolol, Nebivolol, Metoprolol, Carvedilol: Bradykardierisiko durch Abbauhemmung
- Codein, Oxycodon: verminderte Aktivierung durch CYP2D6-Blockade

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Flupentixol sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das mögliche Risiko für den Fötus übersteigt.

Neugeborene, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika (einschließlich Flupentixol) ausgesetzt waren, haben nach der Geburt ein Risiko für Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein können. Es wurden Fälle von Unruhe, Störungen des Muskeltonus (zu hoch oder zu niedrig), Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Schwierigkeiten beim Füttern berichtet. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen.

Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit
Da Flupentixol nur in geringen Konzentrationen in die Muttermilch übergeht, ist eine Beeinflussung des Kindes bei therapeutischen Dosen nicht wahrscheinlich. Die vom Kind eingenommene Dosis beträgt weniger als 0,5 % der auf das Körpergewicht (mg/kg) normierten eingenommenen Dosis der Mutter. Das Stillen kann während einer Flupentixol-Therapie fortgeführt werden, wenn es von klinischer Wichtigkeit ist, aber eine Beobachtung des Kindes, vor allem in den ersten 4 Wochen nach der Geburt, wird empfohlen.

Fertilität
Beim Menschen wurden Nebenwirkungen, wie Hyperprolaktinämie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe, verminderte Libido, erektile Dysfunktion und Ejakulationsstörungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Ereignisse können einen negativen Einfluss auf die weibliche und/oder männliche Sexualfunktion und Fertilität haben.
Wenn klinisch signifikante Hyperprolaktinämie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe oder sexuelle Funktionsstörungen auftreten, sollte eine Dosisreduktion (wenn möglich) oder ein Abbruch in Betracht gezogen werden. Die Auswirkungen sind nach Absetzen reversibel.
In präklinischen Fertilitäts-Studien an Ratten, war die Schwangerschaftsrate von weiblichen Ratten durch Flupentixol leicht beeinträchtigt. Die Auswirkungen waren bei Dosen deutlich über jenen, die während der klinischen Anwendung angewendet werden, zu sehen.

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

Fluanxol kann je nach Dosierung und individueller Empfindlichkeit das Reaktionsvermögen beeinflussen. Vorsicht ist daher geboten bei jeder Tätigkeit, die eine erhöhte Konzentrationsfähigkeit erfordert, z. B. dem Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen. Dies gilt besonders bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind für die Mehrheit dosisabhängig. Die Häufigkeit und der Schweregrad sind am größten zu Behandlungsbeginn und nehmen während der fortlaufenden Behandlung ab.
Es können, vor allem zu Behandlungsbeginn, extrapyramidalmotorische Reaktionen auftreten. In den meisten Fällen können diese Nebenwirkungen mit einer Dosisreduktion und/oder dem Einsatz von Antiparkinson-Arzneimitteln gut kontrolliert werden. Ein routinemäßiger Einsatz von Antiparkinson-Arzneimitteln wird nicht empfohlen. Antiparkinson-Arzneimittel mildern eine tardive Dyskinesie nicht und könnten sie verschlechtern. Es wird eine Dosisreduktion oder wenn möglich ein Absetzen der Flupentixol Therapie empfohlen. Bei bestehender Akathisie kann ein Benzodiazepin oder Propanolol hilfreich sein.

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Gabe von Flupentixol berichtet.

Siehe Tabelle

Zusätzlich wurden nachfolgende Nebenwirkungen aus der Arzneimittelklasse von Fluanxol berichtet (Häufigkeiten nicht bekannt): Allergische Reaktionen, Erhöhung des Augeninnendrucks und Glaukom, Hypoglykämie.

Für Flupentixol wurden seltene Fälle von QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien, ventrikuläres Flimmern, ventrikuläre Tachykardie, Torsade de Pointes und plötzliche Todesfälle berichtet.

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Sehr häufig** (≥ 1/10)	**Häufig** (≥ 1/100, < 1/10)	**Gelegentlich** (≥ 1/1.000, < 1/100)	**Selten** (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	**Sehr selten** (< 1/10.000)	**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Agranulozytose		
Erkrankungen des Immunsystems				Hypersensitivität, Anaphylaktische Reaktionen		
Endokrine Erkrankungen				Hyperprolaktinämie		

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Sehr häufig** (≥ 1/10)	**Häufig** (≥ 1/100, < 1/10)	**Gelegentlich** (≥ 1/1.000, < 1/100)	**Selten** (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	**Sehr selten** (< 1/10.000)	**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme	Verminderter Appetit, Durst, Hypo-Hyperthermie	Hyperglykämie, Gestörte Glukosetoleranz		
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie, Depression, Nervosität, Agitation, Verminderte Libido	Konfusionszustand		Suizidgedanken und suizidales Verhalten	
Erkrankungen des Nervensystems	Schläfrigkeit, Akathisie, Hyperkinese, Hypokinesie	Tremor, Dystonie, Verwirrtheit, Kopfschmerzen	Tardive Dyskinesie, Dyskinesie, Parkinsonismus, Sprachstörungen, Konvulsionen		malignes neuroleptisches Syndrom	
Herzerkrankungen		Tachykardie, Palpitationen		Elektrokardiogramm QT–Verlängerung		
Gefäßerkrankungen			Hypotension, Hitzewallungen		Venöse Thromboembolien	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe				
Augenerkrankungen		Akkomodationsstörung, abnormales Sehen				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Trockener Mund	Speichel-Hypersekretion, Verstopfung, Erbrechen, Dyspepsie, Durchfall	Abdominalschmerzen, Übelkeit, Blähungen			
Leber- und Gallenerkrankungen			Abnormale Leberfunktionstests		Gelbsucht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhydrose, Pruritus	Hautausschlag, Photosensibilitätsreaktionen, Dermatitis			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankugen		Myalgie, Arthralgie	Muskelsteifheit			
Erkrankungen der Niere und der Harnwege		Blasenentleerungsstörung, Harnverhaltung				
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						Entzugssyndrom bei Neugeborenen (siehe 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Ejakulationsstörungen, Erektile Dysfunktion	Gynäkomastie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Müdigkeit				

Ein abruptes Absetzen von Flupentixol kann mit Entzugssymptomen einhergehen. Die häufigsten Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Diarrhoe, Rhinorrhoe, Schwitzen, Myalgien, Parästhesien, Schlaflosigkeit, Unruhe, Angst und Agitiertheit. Die Patienten können auch an Schwindel, wechselnden Warm-Kaltgefühlen und Zittern leiden. Die Symptome beginnen im allgemeinen 1 bis 4 Tage nach dem Absetzen und verschwinden nach 7 bis 14 Tagen.

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

- Somnolenz bis Koma, mitunter Erregung und delirante Verwirrtheit
- Anticholinerge Effekte: verschwommenes Sehen, Glaukomanfall, Ausbleiben der Darmmotilität, Urinretention
- Kardiovaskuläre Effekte: Hypotension, Tachykardie oder Bradykardie, ventrikuläre Tachyarrhythmie, möglicherweise begleitet von einer QT-Verlängerung, Herz- und Kreislaufversagen
- Hyper- oder Hypothermie
- Schwere extrapyramidale Störungen: akute dyskinetische oder dystone Symptome, Zungen-Schlund-Syndrom, Blickkrämpfe, laryngeale oder pharyngeale Spasmen
- Selten respiratorische Komplikationen: Zyanose, Atemdepression, Atemstillstand, Aspiration, Pneumonie

Wenn Flupentixol in Überdosierung gemeinsam mit Arzneimitteln eingenommen wurde, die das Herz beeinflussen, wurde von EKG-Veränderungen, QT-Verlängerung, Torsade de Pointes, Herzstillstand und ventrikulären Arrhythmien berichtet.

Therapiemaßnahmen

- Die Therapie erfolgt symptomatisch und unterstützend unter sorgfältiger Abwägung des Nutzen/Risikoverhältnisses. Innerhalb der ersten Stunde nach oraler Aufnahme sollte eine Magenspülung unter Schutz der Atemwege und die Gabe der Aktivkohle, mit Berücksichtigung von Indikationen/Kontraindikationen in Erwägung gezogen werden.
- Analeptika sind kontraindiziert, da infolge einer möglichen Senkung der Krampfschwelle durch Flupentixol eine Neigung zu zerebralen Krampfanfällen besteht.
- Bei schweren extrapyramidalen Symptomen können Antiparkinsonmittel z. B. Biperiden i. v. angewendet werden.
- Sollte der Patient Beatmung benötigen kann eine Verkrampfung der Larynx- und Pharynxmuskulatur eine Intubation erschweren, in diesem Fall kann ein Muskelrelaxans z. B. Suxamethonium angewendet werden.
- Bei Hypotonie wegen der paradoxen Verstärkung keine adrenalinartig wirkenden Kreislaufmittel, sondern noradrenalinartig wirkende Mittel oder Angiotensinamid geben. Beta-Agonisten sollten vermieden werden, weil sie die Vasodilatation erhöhen.
- Bei wiederholten epileptischen Anfällen sind Antikonvulsiva indiziert unter der Voraussetzung, dass künstliche Beatmungsmöglichkeit besteht auf Grund der Gefahr einer Atemdepression.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Antipsychotika, Thioxanthen-Derivate, ATC-Code: N05AF01

Wirkmechanismus

Flupentixol ist ein Neuroleptikum der Thioxanthenreihe.
Flupentixol ist eine Mischung zweier geometrischer Isomere, dem aktiven Flupentixol und dem Trans(E)-Flupentixol, im Verhältnis von ca. 1:1.

Der antipsychotische Effekt von Neuroleptika ist auf ihre Dopamin-Rezeptoren hemmende Wirkung zurückzuführen, möglicherweise trägt aber auch die Hemmung der 5-HT (5-Hydroxytryptamin)-Rezeptoren dazu bei.
Flupentixol weist sowohl in vitro als auch in vivo eine hohe Affinität zu beiden Dopamin D_1- und D_2-Rezeptoren auf, während sich Fluphenazin in vivo fast D_2-selektiv zeigt. Genauso wie Flupentixol zeigt Clozapin, ein atypisches Antipsychotikum, die gleiche Affinität zu D_1- und D_2-Rezeptoren sowohl in vitro als auch in vivo.

Flupentixol hat eine hohe Affinität zu α_1-Adrenozeptoren und 5-HT_2-Rezeptoren, obgleich geringer als jene von Chlorprothixen, hochdosierten Phenothiazinen und Clozapin, weist jedoch keine Affinität zu muskarinischen Acetylcholinrezeptoren auf. Es hat nur leichte Histamin-hemmende Eigenschaften und keine α_2-Adrenozeptoren hemmende Aktivität.

Sämtliche Verhaltensstudien über die neuroleptische (Dopamin-Rezeptoren hemmende) Aktivität haben belegt, dass Flupentixol ein stark wirksames Neuroleptikum ist.
Ein Zusammenhang wurde zwischen in vivo Test-Modellen, der Affinität zu Dopamin D_2-bindenden Stellen in vitro und den durchschnittlichen, täglichen oral verabreichten antipsychotischen Dosierungen festgestellt.

Bei Ratten hängen periorale Bewegungen von der Stimulierung der D_1-Rezeptoren oder von der Blockierung der D_2-Rezeptoren ab. Flupentixol kann diese Bewegungen verhindern. Ebenso zeigen die Untersuchungsergebnisse bei Affen, dass orale Hyperkinesie mehr auf die Stimulierung der D_1-Rezeptoren und weniger auf eine Überempfindlichkeit der D_2-Rezeptoren zurückzuführen ist. Das legt die Vermutung nahe, dass die D_1-Aktivierung für ähnliche Effekte beim Menschen wie z. B. Dyskinesie verantwortlich ist. Daher sollte die Blockierung der D_1-Rezeptoren von Vorteil sein.

Bei Mäusen verlängert Flupentixol, die durch Alkohol und Barbiturate bedingte Schlafzeit nur in sehr hohen Dosierungen, was auf eine sehr schwache sedierende Wirkung in der klinischen Anwendung schließen lässt.

Flupentixol erhöht die Plasmakonzentration von Prolaktin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Flupentixol ist ein stark wirksames Neuroleptikum der Thioxanthenreihe mit ausgeprägtem antipsychotischem Effekt, das Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Denkstörungen und Autismus relativ rasch zu vermindern oder zu beseitigen vermag. Im Niedrig- und Mitteldosisbereich wirkt es kaum unspezifisch sedierend, sondern psychoaktivierend oder hemmungslösend bei chronisch schizophrenen Patienten mit Apathie und fehlender Initiative.
Flupentixol hat auch stimmungsstabilisierende, angstdämpfende und antidepressive Eigenschaften. Der antipsychotische Effekt nimmt mit steigenden Dosen zu, und bei Behandlung mit höheren Dosen (25 mg pro Tag oder mehr) muss auch mit einer Sedierung der Patienten gerechnet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die folgenden Angaben beziehen sich auf das aktive Cis(Z)-Isomer.

Resorption

Die orale Aufnahme resultiert nach 4 – 5 Stunden in maximalen Plasmawerten. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt ca. 40 %.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (Vd)β beträgt ca. 14,1 l/kg. Die Plasma-Proteinbindung liegt bei ca. 99 %.

Biotransformation

Der Metabolismus von Flupentixol findet über die drei Hauptwege statt: Sulphoxidierung, N-Dealkierung über die Nebenstränge und Glucuronsäure-Konjugation.
Die Metaboliten sind psychopharmakologisch unwirksam. Flupentixol hat seine höchste Metabolitenkonzentration im Gehirn und anderen Geweben.

Elimination

Die Eliminations-Halbwertszeit ($T_{1/2\ \beta}$) von Flupentixol beträgt ca. 35 Stunden und die durchschnittliche systemische Clearance (Cl_s) liegt bei ca. 0,29 l/min.
Flupentixol wird primär über die Faeces und in gewissem Maße über den Urin ausgeschieden. Nach Verabreichung von Tritiummarkiertem Flupentixol an den Menschen zeigte das Ausscheidungs-Muster eine 4-mal höhere Ausscheidung über die Faeces als über den Urin.

Flupentixol wird bei stillenden Frauen in geringen Mengen über die Muttermilch ausgeschieden. Das Verhältnis Milch-/Plasmakonzentration beträgt bei Frauen im Schnitt 1:3.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Kinetik ist linear. Steady-State Plasmawerte werden nach ca. 7 Tagen erreicht. Der durchschnittliche Steady-State Plasmawert lag bei ca. 1,7 ng/ml (3,9 nmol/l), entsprechend 5 mg oralem Flupentixol einmal täglich.

Ältere Patienten
Es wurden keine pharmakokinetischen Untersuchungen bei älteren Patienten vorgenommen.
Bei dem verwandten Thioxanthen-Arzneimittel Zuclopenthixol sind die pharmakokinetischen Parameter jedoch großteils vom Alter der Patienten unabhängig.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Basierend auf den oben genannten Ausscheidungs-Merkmalen scheint die Annahme begründet, dass eine eingeschränkte Nieren-

funktion keine großen Auswirkungen auf die Plasmawerte des Arzneimittels hat.

Eingeschränkte Leberfunktion
Keine Daten verfügbar.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Eine Mindest-Plasmakonzentration (d. h. die Konzentration, die genau vor der Gabe einer Dosis gemessen wurde) von 1 – 3 ng/ml (2 – 8 nmol/l) wird als Richtlinie für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie-Patienten mit leichtem bis mittlerem Krankheitsbild empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Chronische Toxizität
Es wurden keine diesbezüglichen Hinweise zur therapeutischen Anwendung von Flupentixol in chronischen Toxizitäts-Studien gefunden.

Reproduktions-Toxizität
Bei Fertilitätsstudien an Ratten beeinflusste Flupentixol leicht die Schwangerschaftsrate der weiblichen Ratten. Effekte waren bei Dosen deutlich über jenen, die während der klinischen Anwendung angewendet werden zu sehen. Tierische Reproduktionsstudien an Mäusen, Ratten und Hasen zeigten keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. Bei Ratten und Hasen bei Dosen die mit mütterlicher Toxizität in Verbindung gebracht werden, wurden embryotoxische Effekte in Form von erhöhten Postimplantationsverlusten/erhöhten Absorptionsraten oder gelegentlichen Aborten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Betadex
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Hyprolose
mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Talkum
Hydriertes Pflanzenöl
Magnesiumstearat (Ph. Eur) [pflanzlich]

Filmüberzug (*Fluanxol 0,5 mg und 1 mg Filmtabletten*):
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (6000 und 3350)
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)

Filmüberzug (*Fluanxol 5 mg Filmtabletten*):
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (3350 und 6000)
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Gelborange S (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fluanxol 0,5 mg Filmtabletten:
50 Filmtabletten in einem HDPE Tablettenbehältnis mit kindergesichertem Verschluss (Polypropylen mit Polyethylendichtung)
Fluanxol 0,5 mg Filmtabletten:
50 Filmtabletten in einer PVC/PE/PVdC-Aluminium Blisterpackung
Fluanxol 1 mg und 5 mg Filmtabletten:
50 und 100 Filmtabletten in einem HDPE Tablettenbehältnis mit kindergesichertem Verschluss (Polypropylen mit Polyethylendichtung)
Fluanxol 1 mg und 5 mg Filmtabletten:
50 und 100 Filmtabletten in einer PVC/PE/PVdC-Aluminium Blisterpackung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dänemark

Mitvertrieb:

Lundbeck GmbH
Ericusspitze 2
20457 Hamburg
Telefon: 040/23649-0
Telefax: 040/23649-255
E-Mail: germany@lundbeck.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2202483.00.00
2202484.00.00
2202485.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Juni 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Oktober 2023

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt