Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Flupentixol-neuraxpharm 20 mg/ml
Flupentixol-neuraxpharm 40 mg/ml
Flupentixol-neuraxpharm 100 mg/ml
Flupentixol-neuraxpharm 200 mg/10 ml

Wirkstoff: Flupentixoldecanoat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Flupentixol-neuraxpharm 20 mg/ml
1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Flupentixoldecanoat.

Flupentixol-neuraxpharm 40 mg/ml
1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Flupentixoldecanoat.

Flupentixol-neuraxpharm 100 mg/ml
1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 100 mg Flupentixoldecanoat.

Flupentixol-neuraxpharm 200 mg/10 ml
1 Durchstechflasche enthält 10 ml Injektionslösung.
1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Flupentixoldecanoat.

Sonstige Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung zur intramuskulären Anwendung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer 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.

Dosierungsrichtlinien

Flupentixol-neuraxpharm 20 mg/ml,
Flupentixol-neuraxpharm 200 mg/10 ml:

Als durchschnittliche Dosierung werden für die Injektionslösung mit 2 % (20 mg/ml) 10 - 60 mg Flupentixoldecanoat (dies entspricht 0,5 - 3 ml Injektionslösung) in Abständen von 2 - 4 Wochen empfohlen.

Flupentixol-neuraxpharm 40 mg/ml:

Als durchschnittliche Dosierung werden für die Injektionslösung mit 4 % (40 mg/ml) 20 - 80 mg Flupentixoldecanoat (dies entspricht 0,5 - 2 ml Injektionslösung) in Abständen von 2 - 4 Wochen empfohlen.

Flupentixol-neuraxpharm 100 mg/ml:

Als durchschnittliche Dosierung werden für die Injektionslösung mit 10 % (100 mg/ml) 20 - 100 mg Flupentixoldecanoat (dies entspricht 0,2 - 1 ml Injektionslösung) in Abständen von 2 - 4 Wochen empfohlen.

Auch höhere Dosierungen sind angewendet worden.

Art der Anwendung

Die Injektionslösung 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 Flupentixoldecanoat 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.

4.3 Gegenanzeigen

Flupentixoldecanoat darf nicht angewandt werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Flupentixoldecanoat (Ester) oder einen der sonstigen Bestandteile von Flupentixol-neuraxpharm,
- Überempfindlichkeit gegenüber Neuroleptika vom Phenothiazin- und Thioxanthen-Typ,
- akuter Alkohol-, Opiat-, Hypnotika- oder Psychopharmakaintoxikation,
- Patienten mit Kreislaufschock oder im Koma,

Auf Grund der Applikationsart (intramuskuläre Injektion) darf Flupentixoldecanoat nicht bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen oder unter der Therapie mit oralen Antikoagulanzien (z. B. Phenprocoumon, Warfarin) verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Flupentixoldecanoat 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 langem 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, Harnverhaltung, 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.

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

Bei älteren Patienten und Patienten mit Vorschädigung 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-Intervallverlängerung 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, ausgeprägter 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, Harnverhaltung und Prostatahypertrophie ist auf Grund der anticholinergen Wirkung von Flupentixoldecanoat vorsichtig zu dosieren.

Patienten mit Phäochromozytom, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz oder zerebraler Insuffizienz zeigen häufiger hypotensive Reaktionen auf Gabe von Flupentixoldecanoat 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.

Bei jedem Neuroleptikum kann sich während der Behandlung ein malignes neuroleptisches Syndrom entwickeln (Hyperthermie, Muskelstarre, Bewusstseinsschwankungen, 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.

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.

Flupentixoldecanoat 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. Flupentixoldecanoat 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 Flupentixoldecanoat identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen 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. von zentral dämpfenden Stoffen ist unter Umständen zu reduzieren.

Die Kombination mit Alkohol führt zu einer wechselseitigen Wirkungsverstärkung.

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. Benzatropin) oder andere Pharmaka mit anticholinergen Wirkungen verstärkt werden.

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

Flupentixoldecanoat kann zu verändertem hepatischen Metabolismus und damit 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 Flupentixoldecanoat erhöht werden. Dadurch erhöht sich das Risiko extrapyramidalmotorischer 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 Epinephrin (Adrenalin) nicht zusammen mit Flupentixoldecanoat verabreicht werden, da die Gabe von Adrenalin zu einem weiteren Blutdruckabfall führen kann (Adrenalinumkehr). Schwere Schockzustände können jedoch mit Norepinephrin (Noradrenalin) behandelt werden (siehe 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 Behandlung mit Flupentixol-neuraxpharm kann es durch Prolaktin-Erhöhung zu einer Abschwächung der Wirkung einer Gabe von Gonadorelin kommen.

Die Stoffwechsellage 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.

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

Unter Behandlung von Flupentixoldecanoat kann das Ergebnis eines Schwangerschaftstests verfälscht sein (falsch positives Ergebnis).

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 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Flupentixol liegen keine ausreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentell ergaben sich keine Hinweise auf Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Flupentixol-neuraxpharm 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 Serumkonzentrationen.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Flupentixol) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler 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 Flupentixol-neuraxpharm in den letzten Schwangerschaftswochen unumgänglich ist, sollten Neuroleptika nach Möglichkeit niedrig dosiert werden, um reversible Nebenwirkungen (u. a. cholestatischer Ikterus) beim Neugeborenen zu vermeiden.

Stillzeit

Da der Wirkstoff in der Muttermilch akkumuliert und höhere Konzentrationen als im Serum erreichen kann, sollte bei notwendiger Therapie während der Stillzeit abgestillt werden.

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, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefahrvolle Tätigkeiten - zumindest während der ersten Phase der Behandlung - ganz unterbleiben. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktionsbereitschaft 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 (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 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 Flupentixoldecanoat berichtet:

Erkrankungen des Nervensystems

Extrapyramidalmotorische Symptome:

Sehr häufig: Frühdyskinesien (Zungen-Schlund-Krämpfe, Schiefhals, Kiefermuskelkrämpfe, 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, Bewusstseinstrübung 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 Knochenerkrankungen

Häufig: Myalgie.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6.)

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, 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.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Müdigkeit, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Häufig: Asthenie.

Gelegentlich: Reaktionen an der Einstichstelle.

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 (siehe Abschnitt 4.4).

Plötzliches Absetzen von Flupentixol kann Entzugserscheinungen hervorrufen. Die häufigsten Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Rhinorrhoe, Schwitzen, Myalgia, 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 Medikamentes 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 athetoide, dystone und ballistische 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 neuroleptisches Syndrom zu denken, welches nicht selten als Katatonie fehldiagnostiziert 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 und 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 schnellem Absinken der Leukozytenzahl, insbesondere bei Werten unter 3000/mm^3, 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

a) 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.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

- Analeptika sind kontraindiziert, da infolge einer möglichen Senkung der Krampfschwelle durch Flupentixoldecanoat 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. Betaadrenerge 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 abgeraten 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

Flupentixoldecanoat ist ein hochpotentes Neuroleptikum aus der Reihe der Thioxanthene. 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 Depot-Form Flupentixoldecanoat enthält nahezu 100 % des hochwirksamen Cis-Isomers, das mit Decansäure 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 dopaminerge 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 extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen erklärt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der intramuskulären Injektion von Flupentixoldecanoat steigt die Serumkonzentration langsam an und erreicht bei den meisten Patienten einen maximalen Wert 4 bis 8 Tage nach der Injektion. 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. Die Metabolisierung von Flupentixol findet durch Sulfoxidation, Abspaltung des am Piperazinring N-gebundenen Hydroxyethylesters sowie Kombinationen beider Abbauarten statt. Ferner werden Glukuronid-Konjugate gebildet. Die Ausscheidung erfolgt teilweise renal, die Hauptmenge wird mit den Faeces ausgeschieden.

Flupentixoldecanoat, ein Decansäureester des Flupentixols, zeichnet sich durch eine hohe Lipophilie aus. Pharmakokinetisch stellt die intramuskuläre Applikation von Flupentixoldecanoat in öliger Grundlage die Applikation des Prodrug 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 öligen Lösung verlängert sich die biologische Halbwertszeit von 1,5 Tagen nach Einmalapplikation auf 3 bis 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 humoralem Wege in die einzelnen Organe, wobei hohe Substanzkonzentrationen vor allen Dingen 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 nach der Injektion - 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 - 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 (20 mg/ml) bei 1:7.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zur akuten Toxizität liegen Untersuchungen an Mäusen vor, wonach am 4. Tag nach i.m.-Gabe von 400 mg/kg KG Flupentixol alle Tiere infolge starker Sedierung und damit zusammenhängender Verhinderung der normalen Wasser- und Futteraufnahme mit folgender Dehydration verstarben. Nach Gabe von 200 mg/kg KG i.m. waren die Tiere sediert, kein Tier kam ad exitum. In Studien über 6 Monate erhielten Hunde wöchentlich Flupentixol in Dosen bis zu 45 mg/kg KG i.m. appliziert. Nach Gabe von 45 mg/kg KG kam es zu einer Abnahme der Erythrozytenzahl und extramedullärer Hämatopoese. 15 mg/kg KG/Woche verursachten keine von der Norm abweichenden Befunde.

Die lokale Verträglichkeit war gut. In speziellen Untersuchungen konnten jedoch bei i.m.-Gabe großer Volumina Ölzysten im Gewebe um die Injektionsstelle sowie in den regionalen Lymphknoten und eine Mikroembolie der Lunge (Hund) festgestellt werden. Diese Veränderungen wurden durch den Träger verursacht.

Flupentixol wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkung untersucht. Bisherige Tests an Bakterien zeigten negative Resultate.

In Langzeituntersuchungen an Ratten, die 2 Jahre lang bis zu 12 mg/kg KG/Tag cis-Flupentixol mit dem Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential. In der 12 mg/kg/Tag-Gruppe zeigte sich jedoch eine Zunahme von Hypophysenadenomen bei männlichen Tieren.

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. Der Wirkstoff ist plazentagängig und wurde in der Milch laktierender Frauen in einer um den Faktor 30 höheren Konzentration als im Serum der betreffenden Personen nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mittelkettige Triglyceride

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Flupentixol-neuraxpharm 200 mg/10 ml

Die Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses beträgt 4 Wochen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flupentixol-neuraxpharm 20 mg/ml

Ampullen aus braunem Glas

Originalpackung mit 1 Ampulle zu 1 ml Injektionslösung

Originalpackung mit 5 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

Originalpackung mit 10 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

Klinikpackungen mit 25 (5 x 5) und 50 (10 x 5) Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung (Bündelpackungen)

Flupentixol-neuraxpharm 40/100 mg/ml

Ampullen aus braunem Glas

Originalpackung mit 1 Ampulle zu 1 ml Injektionslösung

Originalpackung mit 5 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

Klinikpackungen mit 25 (5 x 5) und 50 (10 x 5) Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung (Bündelpackungen)

Flupentixol -neuraxpharm 200 mg/10 ml

Durchstechflasche aus farblosem Glas

Originalpackung mit 1 Durchstechflasche zu 10 ml Injektionslösung

Klinikpackung mit 10 Durchstechflaschen zu je 10 ml Injektionslösung (Bündelpackung)

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

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 – 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Flupentixol-neuraxpharm 20 mg/ml: 52570.00.00
Flupentixol-neuraxpharm 40 mg/ml: 52571.00.00
Flupentixol-neuraxpharm 100 mg/ml: 52572.00.00
Flupentixol-neuraxpharm 200 mg/10 ml: 52573.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.04.2006 / 19.05.2011

10. STAND DER INFORMATION

08/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Version: Flupen2/7