Fluanxol 0,5 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 0,5 mg Flupentixol (als 0,5840 mg Flupentixoldihydrochlorid).
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 20 mg Lactose-Monohydrat/Filmtablette
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette
Fluanxol 0,5 mg-Filmtabletten: Runde, leicht bikonvexe, gelbe Filmtabletten mit FD markiert
Fluanxol 1 mg-Filmtabletten: Runde, leicht bikonvexe, gelbe Filmtabletten mit FF markiert
Fluanxol 5 mg-Filmtabletten: Ovale, leicht bikonvexe, ockergelbe Filmtabletten mit FK markiert

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Anwendung

Dosierung
Erwachsene:
Die Dosierung sollte je nach Zustand des Patienten individuell angepasst werden. Im Allgemeinen sollten zu Beginn niedrige Dosierungen verwendet und, abhängig von der therapeutischen Reaktion, möglichst schnell auf die optimal wirkende Dosierung erhöht werden. Die Erhaltungsdosis kann üblicherweise als Einzeldosis am Morgen verabreicht werden.
Die Initialdosierung beträgt zu Beginn 3-15 mg/Tag, aufgeteilt auf zwei oder drei Tagesdosen. Danach kann die Dosierung, wenn notwendig auf bis zu 40 mg/Tag erhöht werden. Die Erhaltungsdosis beträgt üblicherweise 5-20 mg/Tag.
Ältere Patienten (über 65 Jahre):
Ältere Patienten sollten gewöhnlich die Hälfte der üblichen Dosierung erhalten.
Eingeschränkte Nierenfunktion:
Keine spezifischen Daten verfügbar, vorsichtig dosieren.
Eingeschränkte Leberfunktion:
Es wird eine vorsichtige Dosierung, eine regelmäßige Überwachung und nach Möglichkeit eine Bestimmung der Serumspiegel empfohlen.
Kinder und Jugendliche:
Aufgrund mangelnder klinischer Erfahrungen wird die Verabreichung nicht empfohlen.
Art und Dauer 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 genommen oder auf 2 bis 3 Einzeldosen verteilt werden.
Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsbild und dem individuellen Verlauf. Dabei ist die niedrigstnotwendige 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

- Überempfindlichkeit gegen Flupentixol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Schock, 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 Suizide (suizidale Ereignisse) 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 Plazebo-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 Plazebo.
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.
Wie bei anderen Neuroleptika kann sich ein malignes neuroleptisches Syndrom 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 Medikamente aus dieser Arzneimittelklasse wie Fluanxol ist Vorsicht geboten bei

- Patienten mit organischen Hirnsschäden
- 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
- Prolaktinabhängige 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 Verwendung 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. So wie andere Antipsychotika auch, kann Flupentixol eine QT-Verlängerung verursachen.
Persistierende verlängerte QT-Intervalle können das Risiko für maligne Arrhythmien erhöhen. Daher sollte Flupentixol nur mit Vorsicht bei empfindlichen Patienten verwendet 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 Erregungs-

leitung auftreten. Eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion wird empfohlen.
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 der Medikation 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.
Wie auch für andere Psychopharmaka beschrieben, kann Flupentixol 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 bei Medikamenten wie Fluanxol kann das Ergebnis eines Schwangerschaftstestes verfälscht sein.

Venöse Thromboembolien (VTE)

Es wurden Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) mit Antipsychotika berichtet.
Insofern 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.

Ältere Patienten

Zerebrovaskulär

In randomisierten Plazebo 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 nicht ausgeschlossen werden oder für andere Patientenpopulationen.
Fluanxol sollte bei Patienten mit Risiko für Schlaganfall nur mit Vorsicht angewendet werden. Ältere Patienten sind besonders anfällig für orthostatische Hypotension.

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.

Hilfsstoffe

Die Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat.
Patienten, die an seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankungen wie Galactoseintoleranz, LAPP- Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption leiden, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
5 mg Filmtabletten enthalten auch Gelborange S (E110), 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 reserpinhältiger 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 verabreicht 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 Medikamenten, die ebenfalls eine QT-Verlängerung bedingen können, erhöht werden. Die gleichzeitige Anwendung dieser Medikamente 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 Medikamente, die bekanntlich auch signifikant das QT-Intervall verlängern (z.B. Cisaprid, Lithium), sollten ebenfalls vermieden werden.
Medikamente, die bekannterweise Elektrolytveränderungen verursachen können wie z.B. Thiazid- Diuretika (Hypokaliämie) und Medikamente, die die Plasmakonzentration von Flupentixol erhöhen können, sollten nur mit Vorsicht verwendet 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 Föten übersteigt.
Neugeborene, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika (inklusive Flupentixol) ausgesetzt waren, haben nach der Geburt ein Risiko für Nebenwirkungen wie exrapyramidale 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 Fruchtbarkeit 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 Fruchtbarkeits-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 Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen. Dies gilt besonders bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte 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-Medikamenten gut kontrolliert werden. Ein routinemäßiger Einsatz von Antiparkinson- Medikamenten wird nicht empfohlen. Antiparkinson-Medikamente 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.
Die Häufigkeiten sind der Literatur und Spontanberichten entnommen. Die Häufigkeiten werden definiert als: Sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100 bis <1/10), gelegentlich (>1/1000 bis<1/100), selten (>1/1000 bis<1/1000), sehr selten (<1/10000) oder nicht bekannt (aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Hypersensitivität, Anaphylaktische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Selten	Hyperprolaktinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Verminderter Appetit, Durst, Hypo-Hyperthermie
	Selten	Hyperglykämie, Gestörte Glukosetoleranz
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Insomnie, Depression, Nervosität, Agitation, Verminderte Libido
	Gelegentlich	Konfusionszustand
	Sehr selten	Suizidgedanken und suizidales Verhalten
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schläfrigkeit, Akathisie, Hyperkinese, Hypokinesie
	Häufig	Tremor, Dystonie, Verwirrtheit, Kopfschmerzen
	Gelegentlich bis selten	Tardive Dyskinesie, Dyskinesie, Parkinsonismus, Sprachstörungen, Konvulsionen
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie, Palpitationen
	Selten	Elektrokardiogramm QT – Verlängerung
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypotension, Hitzewallungen
	Sehr selten	Venöse Thromboembolien
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe
Erkrankungen am Auge	Häufig	Akkomodationsstörung, abnormales Sehen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Trockener Mund
	Häufig	Speichel Hypersekretion, Verstopfung, Erbrechen, Dyspepsie, Durchfall
	Gelegentlich	Abdominalschmerzen, Übelkeit, Blähungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Abnormale Leberfunktionstests
	Sehr selten	Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hyperhydrose, Pruritus
	Gelegentlich	Rash, Photosensibilitätsreaktionen, Dermatitis
Skelettmuskulatur und Bindegewebserkrankungen	Häufig	Myalgie, Arthralgie
	Gelegentlich	Muskelsteifheit
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	Häufig	Blasenentleerungsstörung, Harnverhaltung
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Nicht bekannt	Entzugssyndrom bei Neugeborenen (siehe 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse	Gelegentlich	Ejakulationsstörungen, Erektile Dysfunktion
	Selten	Gynäkomastie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-	Häufig	Asthenie, Müdigkeit

reichungsort		

Zusätzlich wurden nachfolgende Nebenwirkungen aus der Arzneimittelklasse von Fluanxol berichtet (Häufigkeiten nicht bekannt): Allergische Reaktionen, Erhöhung des Augeninnendrucks und Glaukom, Hypoglykämie.
Wie bei anderen Medikamenten, die zur therapeutischen Klasse der Antipsychotika gehören, wurden für Flupentixol seltene Fälle von QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien, ventrikuläres Flimmern, ventrikuläre Tachykardie, Torsade de Pointes und plötzliche Todesfälle berichtet.
Ein abruptes Absetzen von Flupentixol kann mit Entzugssymptomen einhergehen. Die häufigsten Symptome sind Nausea, 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 aufgerufen, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem (Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen -, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich. Fax: + 43 (0) 50 555 3620.7 Website: http://www.basg.gv.at/) 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 Medikamenten 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. Nach oraler Aufnahme sollte möglichst rasch eine Magenspülung unter Schutz der Atemwege vorgenommen und Aktivkohle verabreicht 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. verabreicht 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:
Neuroleptika, Antipsychotika, Thioxanthenderivate..
ATC-Code: N 05 AF 01

Wirkungsweise

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-HT2-Rezeptoren, obgleich geringer als jene von cholinergen Muskarinrezeptoren, hochdosierten Phenothiazinen und Clozapin, weist jedoch keine Affinität zu m-Cholinozeptoren auf. Es hat nur leichte Histamin-hemmende Eigenschaften und keine β_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.
Wie die meisten anderen Neuroleptika erhöht auch Flupentixol 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 (25mg 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 Tritium-markiertem 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.

Linerarität:

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 Nierenfunktion keine großen Auswirkungen auf die Plasmawerte des Medikamentes hat.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Keine Daten verfügbar.

Zusammenhang zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik:

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

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.

Karzinogenität:

Flupentixol hat kein karzinogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Betadex, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Hydroxypropylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose Natrium, Talkum, gehärtetes pflanzliches Öl, Magnesiumstearat.

Überzug und Farbe (0,5mg und 1mg)

Polyvinylalkohol, teilweise hydrolisiert, Titandioxid (E171), Macrogol (PEG6000 und PEG3350), Talkum, Eisenoxid gelb (E172)

Überzug und Farbe (5mg)

Polyvinylalkohol, teilweise hydrolisiert, Macrogol (PEG3350 und PEG6000), Talkum, Eisenoxid gelb (E 172), Eisenoxid rot (E 172), Titandioxid (E 171), Gelborange S (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fluanxol 0,5 mg: 50 Stück in einem HDPE -Mehrdosenbehältnis
Fluanxol 1 mg und 5 mg: 50 und 100 Stück in einem HDPE - Mehrdosenbehältnis

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Lundbeck Austria GmbH
Mooslackengasse 17
1190 Wien

8. Zulassungsnummer

13.181

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. Mai 1966 / 14. Mai 2012

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.