

Fachinformation
Fluanxol Depot 10%
Servopharma GmbH

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Fluanxol Depot 10 %
Wirkstoff: Flupentixoldecanoat (Ester)

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle (= 1 ml Injektionslösung) enthält 100 mg Flupentixoldecanoat (Ester), entsprechend 86,2 mg Flupentixol.

Hilfsstoffe: siehe unter 6.1

3. Darreichungsform

Injektionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Chronische schizophrene 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.

Als durchschnittliche Dosierung werden 0,2 - 1 ml Injektionslösung (entspricht 20 - 100 mg Flupentixoldecanoat) in Abständen von 2 - 4 Wochen empfohlen.

Auch höhere Dosierungen sind angewendet worden.

Für niedrigere Dosierungen stehen geeignete Darreichungsformen zur Verfügung.

Art der Anwendung

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

Dauer der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Fluanxol darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Neuroleptika vom Phenothiazin- und Thioxanthentyp
- akuter Alkohol-, Opiat-, Hypnotika- oder Psychopharmakaintoxikation
- Patienten im Kreislaufschock oder im Koma.

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

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Fluanxol darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Leukopenie oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
- Leber- und Niereninsuffizienz
- kardialer Vorschädigung
- 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.

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

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

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln 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 α -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

Fachinformation
Fluanxol Depot 10%
Servopharma GmbH

Medikamente nicht ausgeschlossen werden.

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

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

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

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

Durch die Kombination mit Lithiumsalzen können die Plasmaspiegel von Flupentixol erhöht werden. Dadurch erhöht sich das Risiko 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 Adrenalin nicht zusammen mit Flupentixoldecanoat verabreicht werden, da die Gabe von Adrenalin zu einem weiteren Blutdruckabfall führen kann (Adrenalinumkehr). Schwere Schockzustände können jedoch mit Noradrenalin behandelt werden (siehe 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.

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

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

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

Die 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.

Unter der Behandlung mit Fluanxol 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 Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentell ergaben sich keine Hinweise auf Teratogenität. Dennoch soll Flupentixol während der Schwangerschaft, besonders im 1. Trimenon, nur unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und möglichem Risiko angewendet werden. Flupentixol ist plazentagängig. Um reversible Nebenwirkungen (extrapyramidale Störungen, cholestatischer Ikterus, Entzugserscheinungen, leichte Fehlhaltungen der Extremitäten) bei Neugeborenen zu vermeiden, wird empfohlen, Neuroleptika in den letzten Schwangerschaftswochen nach Möglichkeit niedrig zu dosieren.

Da der Wirkstoff in der Muttermilch akkumuliert, soll bei notwendiger Therapie während der Stillzeit abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit

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

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden nach Gabe von Fluanxol berichtet. Die Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig: $\geq 10\%$
Häufig: $\geq 1\%$ bis $< 10\%$
Gelegentlich: $\geq 0,1\%$ bis $< 1\%$
Selten: $\geq 0,01\%$ bis $< 0,1\%$
Sehr selten: $< 0,01\%$

Extrapyramidalmotorische Symptome

Sehr häufig:

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

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

Malignes neuroleptisches Syndrom

Selten:

lebensbedrohliches malignes neuroleptisches Syndrom (Fieber über 40°C , Muskelstarre, vegetative Entgleisung mit Herzjagen und Bluthochdruck, Bewusstseinstörung bis Koma)

Ein sofortiges Absetzen der Medikation und intensivmedizinische Maßnahmen sind erforderlich.

Andere ZNS-Effekte

Gelegentlich:

Unruhe, Schlafstörungen, Erregung, Benommenheit, depressive Verstimmung, Lethargie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, delirante Symptome (insbesondere unter Kombination mit anticholinerg wirksamen Substanzen), zerebrale Krampfanfälle, Regulationsstörungen der Körpertemperatur

Selten:

Reaktivierung bzw. Verschlechterung psychotischer Prozesse

Vegetative Begleitwirkungen

Häufig:

Akkommodationsstörungen, Mundtrockenheit, vermehrter Tränenfluss, Gefühl der verstopften Nase, Erhöhung des Augeninnendrucks, Obstipation, Miktionsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Appetitverlust Kardiovaskuläres System

Sehr häufig:

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

Bei einer schweren Hypotension müssen entsprechende Notfallmaßnahmen eingeleitet werden. EKG-Veränderungen wurden beobachtet (Störungen der Erregungsausbreitung und -rückbildung).

Verdauungssystem

Gelegentlich:

passagere Leberfunktionsstörungen, Abflussstörungen der Galle, Gelbsucht

Selten:

lebensbedrohlicher paralytischer Ileus

Endokrinium

Fachinformation
Fluanxol Depot 10%
Servopharma GmbH

Sehr selten:

Menstruationsstörungen, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, sexuelle Funktionsstörungen, Gewichtszunahme

Blut und Blutgefäße

Sehr selten:

Bein- und Beckenvenenthrombosen, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombopenie, Eosinophilie, Panzytopenie

Überempfindlichkeitsreaktionen

Gelegentlich:

allergische Hautreaktionen, Photosensibilität (Vorsicht bei Sonneneinstrahlung)

Sonstige Nebenwirkungen

Sehr häufig:

Müdigkeit, insbesondere zu Beginn der Behandlung

Gelegentlich:

Pigment-, Kornea- und Linseneinlagerungen

Sehr selten:

Störungen des Glukosestoffwechsels

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 athetische, 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 (siehe Nebenwirkungen), welches nicht selten als Katatonie fehlagnostiziert wird. Da hier eine erneute Neuroleptikum-Gabe lebensbedrohliche Konsequenzen haben kann, ist die Differenzialdiagnose von entscheidender Bedeutung (Medikamentenanamnese, Prüfung auf Rigor, Fieber sowie CK-Anstieg im Blut oder Harn).

Bei der Anwendung von Pharmaka vom Typ der trizyklischen Neuroleptika ist unabhängig von der Indikation eine laufende Kontrolle des Blutbildes notwendig. Vor der Behandlung ist das Blutbild (einschließlich des Differenzialblutbildes sowie der Thrombozytenzahl) zu kontrollieren. Bei pathologischen Blutwerten darf keine Behandlung mit trizyklischen Neuroleptika erfolgen. Nach Beginn der Behandlung sollten über einen Zeitraum von vier Monaten wöchentlich Blutbildkontrollen (einschließlich des Differenzialblutbildes) vorgenommen werden. Bei unauffälligen Befunden können danach Kontrollen in größeren Abständen erfolgen. Bei schnellem Absinken der Leukozytenzahl - insbesondere bei Werten unter 3000/mm³ - oder anderen Blutbildveränderungen, ist die Behandlung mit trizyklischen Neuroleptika sofort abzubrechen und durch andere Therapieformen zu ersetzen.

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

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

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

- Somnolenz bis Koma, mitunter Erregung und delirante Verwirrtheit
- anticholinerge Effekte: verschwommenes Sehen, Glaukomanfall, Ausbleiben der Darmmotilität, Urinretention
 - kardiovaskulär: Hypotension, Tachykardie oder Bradykardie, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Herz- und Kreislaufversagen
 - Hyperthermie oder Hypothermie
 - seltener zerebrale Krampfanfälle
 - schwere extrapyramidale Störungen: akute dyskinesische 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 Überdosierungen, mit folgenden Besonderheiten:

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

Flupentixol 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 Depotform Flupentixoldecanoat enthält zu nahezu 100 % das hochwirksame Cis-Isomer, das mit Dekansäure verestert ist.

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

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

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Fachinformation
Fluanxol Depot 10%
Servopharma GmbH

spanntheit.

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 post injectionem. In einigen wenigen Fällen wird die höchste Plasmakonzentration bereits am zweiten Tag nach der Injektion registriert.

Bei Bestimmung der Konzentration von Flupentixol in den verschiedenen Tierorganen (z. B. Lunge, Leber, Niere, Milz u. a.) wurde die niedrigste Wirkstoffkonzentration im Gehirn gefunden. Dabei wurde das unmetabolisierte Flupentixol nachgewiesen, daneben auch kleine Mengen des Desalkylderivates sowie des Sulfoxids. Die Metabolisierung von Flupentixol findet durch Sulfoxidation, Abspaltung des am Piperazinring N-gebundenen Hydroxyethylesters sowie Kombinationen beider Abbauarten statt; ferner werden Glucuronidkonjugate gebildet. Die Ausscheidung erfolgt teilweise renal, die Hauptmenge wird in den Faeces ausgeschieden.

Flupentixoldecanoat, ein Decansäureester des Flupentixol, zeichnet sich durch eine hohe Lipophilie aus. Pharmakokinetisch stellt die intramuskuläre Applikation von Flupentixoldecanoat in ölgiger Grundlage die Applikation eines Prodrugs dar, welches aus dem Öldepot im Muskel langsam freigesetzt und in den Organismus abgegeben wird. Die Freisetzung des Esters aus dem Depot erfolgt durch Diffusion, zum Teil aber auch durch metabolischen Abbau des Öls. Im Organismus außerhalb des Applikationsortes und seiner unmittelbaren Umgebung wird der Ester (Prodrug) zu dem aktiven Wirkstoff Flupentixol hydrolysiert, wobei Flupentixol und Decansäure entstehen. Durch die Freisetzung von Flupentixol aus der ölgigen Lösung verlängert sich die biologische Halbwertszeit von 1,5 Tagen nach Einmalapplikation auf 3 - 8 Tage bzw. nach Mehrfachapplikation auf 17 Tage (Freisetzungshalbwertszeit aus dem Depot). Alle Gewebe, die bisher untersucht worden sind, vermögen Flupentixoldecanoat zu hydrolysieren; Leber, Blut und Gehirn sind dabei die aktivsten. Das freigesetzte Flupentixol gelangt auf humoralen Wege in die einzelnen Organe, wobei hohe Substanzkonzentrationen vor 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 post injectionem - zu diesem Zeitpunkt wird die höchste Konzentration erreicht - mit der nach 14 Tagen, so ist die Serumkonzentration in der Zwischenzeit noch nicht um 50% abgefallen, woraus zu schließen ist, dass mindestens ein Injektionsintervall von 14 Tagen, bei einigen Patienten auch von 3 bis 4 Wochen möglich ist. Nur bei einigen Patienten ist nach den Serumwerten ein Injektionsintervall von weniger als 14 Tagen angezeigt. Die interindividuelle Variation der Maximum/Minimum-Fluktuation innerhalb eines Dosierungsintervalls liegt nach 2%igem Flupentixoldecanoat bei 1:7, nach 10%igem Flupentixoldecanoat bei 1:5.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 zu-

sammenhängender 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 Perinatal- 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 Hilfsstoffe

Mittelkettige Triglyceride

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nur klare Lösungen verwenden!

Bei Teilentnahme aus Ampullen Rest verwerfen!

6.4 Besondere Lagerungshinweise

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 1 Ampulle zu 1 ml N 1

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Servopharma GmbH
Zum Eisenhammer 7a
46049 Oberhausen

Tel: 0208 - 62001-0

Fax: 0208 - 62001-11

Mitvertrieb:

ACA Müller ADAG Pharma AG
Gewerbestr. 10
D-78244 Gottmadingen

GPP Pharma Arzneimittelvertriebs GmbH
In der Almel 12
67434 Neustadt/Weinstr.

opti-ARZNEI GmbH
Knickrehm 12
23611 Bad Schwartau

<u>Fachinformation</u> Fluanxol Depot 10% Servopharma GmbH
--

- 8. **Zulassungsnummer**
26993.00.00
- 9. **Datum der Zulassung**
07.08.1991
- 10. **Stand der Information**
August 2002
- 11. **Verschreibungsstatus/Apothekenpflichtig**
Verschreibungspflichtig