

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imap 2 mg/ml, suspensie voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Imap bevat 2 mg fluspirileen/ml suspensie voor injectie.

Hulpstof met bekend effect: benzylalcohol 12 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Onderhoudsbehandeling van (chronische of recidiverende) psychosen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De optimale wekelijkse dosering van Imap dient individueel te worden vastgesteld. Deze dosis bedraagt gewoonlijk 1-12 mg (0,5-6 ml).

Ambulante behandeling:

De gebruikelijke doseringen variëren van 2-4 mg (1-2 ml) intramusculair.

Klinische behandeling:

De gebruikelijke doseringen variëren van 4-8 mg (2-4 ml) intramusculair.

Schudden voor gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of andere difenylbutylpiperidinen.
- Inhibitie van het centrale zenuwstelsel door alcohol en andere middelen of comateuze aandoeningen (zie rubriek 4.4).
- Door het ontbreken van gegevens dient Imap niet te worden gebruikt bij kinderen onder 12 jaar.
- Klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen (bijv. recent acuut myocard infarct, niet gecompenseerd hartfalen, aritmieën behandeld met type IA of III antiaritmica).
- QTc interval verlenging.
- Geschiedenis van ventriculaire aritmieën of Torsade de Pointes.
- Niet-gecorrigeerde hypokaliëmie.
- Behandeling met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT interval verlengen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Toegenomen mortaliteit bij ouderen met dementie

Uit gegevens uit twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goed onderbouwde schatting te geven van de precieze omvang van het risico; de oorzaak van dit toegenomen risico is niet bekend.

Imap is niet goedgekeurd voor de behandeling van gedragsstoornissen bij dementie.

Maligne neurolepticumsyndroom

Evenals met andere antipsychotica dient men bij Imap bedacht te zijn op het optreden van het zogenaamde maligne neurolepticumsyndroom, waarin centraal staan: hyperthermie, extreme spierrigiditeit en een autonome instabiliteit. Verder kunnen zich voordoen: verhoging van het serumcreatinefosfokinasegehalte en leukocytose, tachypnoe, bewustzijnsveranderingen en profuus zweten. Levensbedreigend is meestal de rhabdomyolyse en de daarmee samenhangende nierinsufficiëntie.

Behalve onmiddellijke stopzetting van de behandeling met antipsychotica en algemeen ondersteunende maatregelen kan verdere interventie nodig zijn ter beoordeling door de arts.

Verlenging QT-interval

Imap kan, net als andere geneesmiddelen binnen de klasse van antipsychotica, een QT verlenging veroorzaken. Aanhoudend verlengde QT intervallen kunnen het risico op ernstige aritmieën verhogen (zie rubriek 4.3).

Voorafgaand aan de start van een behandeling dient bij alle patiënten een ECG te worden uitgevoerd. Gedurende de behandeling moet de noodzaak voor ECG-monitoring beoordeeld worden op individuele basis. Als het QT gedurende de behandeling is verlengd dient de dosering te worden verminderd en als het $QTc > 500$ msec is, dient de behandeling te worden gestopt.

Periodieke controle van de elektrolyten van de patiënt wordt aangeraden. Gelijktijdig gebruik met andere antipsychotica moet worden vermeden.

Cerebrovasculaire bijwerkingen

In gerandomiseerd klinisch onderzoek tegen placebo, uitgevoerd bij een groep ouderen met dementie, die behandeld werden met bepaalde atypische antipsychotica, werd een drievoudige verhoging van het risico op een cerebrovasculair accident gezien. Het mechanisme van deze risicoverhoging is onbekend. Een verhoging van het risico bij andere antipsychotica, of bij andere patiëntengroepen is niet uit te sluiten. Imap dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met risicofactoren voor een CVA.

Tardieve dyskinesie

Bij langdurige behandeling met antipsychotica (vooral met hoge doseringen) kan tardieve dyskinesie voorkomen. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs nog ontstaan, na het staken van de behandeling. Het risico van irreversibiliteit is groter bij oudere patiënten en bij patiënten met een organische hersenbeschadiging.

Het syndroom wordt voornamelijk gekenmerkt door ritmische, onvrijwillige bewegingen van de tong, gezicht, mond of kaak. Deze kenmerken kunnen zich permanent manifesteren bij sommige patiënten. Het syndroom kan gemaskeerd worden als de behandeling wordt herstart, als de dosis wordt verhoogd of indien wordt overgeschakeld op een ander antipsychotisch geneesmiddel. De behandeling dient zo spoedig mogelijk te worden stopgezet.

Het verdient aanbeveling de patiënten periodiek te controleren, en de patiënten tevens - indien mogelijk - van tevoren over dit risico te informeren.

Extrapiramidale symptomen

Zoals met alle neuroleptica, kunnen extrapiramidale verschijnselen optreden, bijv. tremor, stijfheid, speekselvloed, bradykinesie, acathisie, acute dystonie.

Antiparkinson-geneesmiddelen van het type anticholinergica kunnen worden voorgeschreven indien nodig, maar mogen niet routinematig worden voorgeschreven als preventieve maatregel. Oudere patiënten zijn gevoeliger, in het bijzonder wat betreft extrapiramidale verschijnselen.

Ziekte van Parkinson en spastische verlammingen

Bij de ziekte van Parkinson en bij spastische verlammingen dient Imap niet gebruikt te worden.

Depressie

Depressie in engere zin kan door antipsychotica waarneembaar worden. Door gebruik van antipsychotica kan een stemming ontstaan die moeilijk van depressieve symptomen te onderscheiden is.

Prolactineconcentraties

Antipsychotica veroorzaken als regel een dosisafhankelijke stijging van de prolactineconcentraties. Deze stijging kan aanleiding geven tot galactorroe, gynaecomastie, tot cyclusstoornissen bij vrouwen en tot impotentie bij mannen die voorheen geen seksuele stoornissen hadden.

Epilepsie

Bij patiënten met epilepsie is oplettendheid vereist, omdat antipsychotica de prikkel drempel kunnen verlagen. Indien noodzakelijk moet de dosering van de anticonvulsieve therapie worden aangepast.

Psycho-organische stoornissen

Bij patiënten met psycho-organische stoornissen dient men rekening te houden met het grotere risico van bijwerkingen.

Veneuze trombo-embolie

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld. Aangezien patiënten onder behandeling met antipsychotica zich vaak presenteren met verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, dienen alle mogelijke risicofactoren hiervoor voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Imap onderkend te worden en voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

Speciale populaties

Lever

Bij patiënten met leverfunctiestoornissen dient voorzichtig gedoseerd te worden omdat fluspirileen in de lever gemetaboliseerd wordt.

Kinderen

Imap wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar omdat de veiligheid van het gebruik niet is aangetoond.

Toedieningsplaats

Wegens de microkristallijne vorm van Imap kunnen zich op de plaats van de injectie prikkelings- en ontstekingsverschijnselen voordoen. Het is aan te bevelen de injecties afwisselend in de rechter- en linker-bilspier toe te dienen.

Imap bevat benzylalcohol. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Evenals met andere middelen uit deze klasse, dient het gelijktijdig gebruik van Imap met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zoals klasse IA en III anti-aritmica, arseentrioxide, halofantrine, levomethadylacetaat, mesoridazine, thioridazine, pimozide, sparfloxacine, gatifloxacine, moxifloxacine, dolansetronmesylaate, mefloquine, sertindol of cisapride) te worden vermeden.

Geneesmiddelen die de elektrolytenbalans verstoren

Voorzichtigheid wordt geadviseerd als Imap gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een verstoorde elektrolytenbalans veroorzaken.

Hypnotica, analgetica en alcohol

Imap kan de sedatie versterken van bepaalde geneesmiddelen (barbituraten, benzodiazepines, sederende antihistaminica) en alcohol. Voorzichtigheid is derhalve geboden bij patiënten die gelijktijdig alcohol, barbituraten of andere slaapmiddelen, sederende antihistaminica of narcotische analgetica gebruiken.

Versterking bloeddrukverlagend effect

De anti- α_1 -adrenerge werking (vooral bij fenothiazinen) kan een versterking geven van het bloeddrukverlagende effect van fenoxylamine, labetalol en andere α -blokkerende sympatholytica, alsmede van methyldopa, reserpine en andere centraalwerkende antihypertensiva.

Tardieve dyskinesie

Het gelijktijdig gebruik van andere antipsychotica, lithium, antidepressiva, anti-parkinsonmiddelen en farmaca met een centrale anticholinerge werking verhoogt het risico op het ontstaan van tardieve dyskinesie.

Enzyminducerende middelen

Indien gelijktijdig enzyminducerende geneesmiddelen zoals fenobarbital, carbamazepine en fenytoïne worden gegeven, kan het nodig zijn de dosering van Imap te verhogen. Omgekeerd kan het nodig zijn de dosering van Imap te verlagen, als de dosering van een enzyminducerend geneesmiddel wordt verlaagd.

Imap antagoniseert de werking van dopamine-agonisten zoals bromocriptine en L-dopa.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van fluspirileen tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder fluspirileen), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Fluspirileen behoort tot de difenylbutylpiperidinderivaten, een klasse van geneesmiddelen die structureel verwant is aan butyrofenonen. Imap dient niet te worden gebruikt gedurende de zwangerschap, tenzij het strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fluspirileen wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege potentiële effecten op de zuigeling dient geen borstvoeding te worden gegeven tijdens gebruik van Imap.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het reactievermogen bij deelname aan het verkeer of bij het bedienen van gevaarlijke machines kan door antipsychotica, zoals Imap, nadelig beïnvloed worden.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Imap werd onderzocht bij 1106 personen met schizofrenie, behandeld met fluspirileen, die deelnamen aan 15 open-label klinische studies. Op basis van de gecombineerde veiligheidsgegevens uit deze studies waren de meest gemelde bijwerkingen (incidentie $\geq 2,5\%$; de incidentie staat telkens tussen haakjes): zenuwstelselaandoeningen: hypokinesie (3,9%), extrapiramidale stoornis (3,6%), acathisie (3,5%), parkinsonisme (3,4%), tremor (3,2%) en bij de maag-darmstelselaandoeningen: misselijkheid (2,6%).

Onderstaande tabel vermeldt de bijwerkingen die zijn gemeld bij het gebruik van Imap, hetzij ontleend aan klinische studies, hetzij aan postmarketing-gegevens. De aangegeven frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen			
	Frequentiecategorie			
	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoeligheid
Endocriene aandoeningen				Hyperprolactinemie
Psychische stoornissen	Depressie; Insomnia; Slaapstoornis	Rusteloosheid		
Zenuwstelselaandoeningen	Hypokinesie; Extrapiramidale stoornis; Acathisie; Parkinsonisme; Tremor; Somnolentie; Dyskinesie; Duizeligheid; Sedatie; Psychomotorische hyperactiviteit	Dystonie; Akinesie; Kwijlen; Hoofdpijn	Dysartrie	Maligne neurolepticasyndroom*; Tardieve dyskinesie
Oogaandoeningen		Oculogyre crisis	Rollende ogen	Zichtstoornis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Bloedvataandoeningen		Hypotensie		
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea	Hypersalivatie; Obstipatie	Droge mond	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Hyperhidrose; Rash		Angio-oedeem; Urticaria; Allergische dermatitis; Erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Stijfheid van de skeletspieren	Spierstijfheid; Spierspasmen		
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium				Neonataal onttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Seksuele disfunctie		Galactorroe*; Gynaecomastie*; Menstruatiestoornis*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid; Reactie op de injectieplaats*	Gestoorde gang		
Onderzoeken		Gewichtstoename		

* zie ook rubriek 4.4

De volgende bijwerkingen zijn bekend als klasse-effecten van antipsychotica:

- opgewondenheid
- angst
- veranderingen in het EEG
- convulsies
- braken
- QT-verlenging (zie rubriek 4.3 en 4.4)
- ventriculaire aritmieën-VF, VT (zelden)
- plotselinge onverklaarbare dood
- hartstilstand
- Torsades de Pointes
- erectie- en ejaculatiestoornissen (o.a. priapisme en retrograde ejaculatie) en erectiele disfunctie.

Veneuze trombo-embolie

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld, waaronder gevallen van longembolie en diepe veneuze trombose. Frequentie niet bekend.

Subcutane knobbels zijn gemeld op de plaats van de injectie, veelal bij patiënten bij wie hoge doseringen gedurende lange tijd gebruikt werden. Deze knobbels verdwenen spontaan als de behandeling gestopt werd. Ze kunnen verminderd worden door regelmatig van injectieplaats te wisselen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

In het algemeen zijn de symptomen bij overdosering een verlenging van de farmacologische effecten. Extrapiramidale stoornissen en symptomen zijn overheersend: oculogyre crisis, salivatie, spierrigiditeit, akinesie en acathisie. Sufheid kan voorkomen. Ook kan opwinding optreden.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum. De behandeling dient ondersteunend en symptomatisch te zijn. Extrapiramidale symptomen dienen met een anticholinerg anti-parkinsonmiddel behandeld te worden. Men dient hierbij wel in het oog te houden dat Imap een lang werkzaam middel is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antipsychotica, difenylbutylpiperidine derivaten, ATC-code: N05AG01.

Imap oefent een krachtige werking uit tegen hallucinaties en waandenkbeelden en het is werkzaam tegen psychomotorische agitatie.

Imap is een sterke dopamine-D₂-receptorantagonist. In mindere mate antagoneert het ook serotonine-receptoren en in zwakke mate de α_1 -adrenerge receptoren. Binding aan histamine en acetylcholinereceptoren is verwaarloosbaar bij een antipsychotische dosis.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Fluspirileen wordt intramusculair traag geabsorbeerd. Piek plasmaspiegels worden binnen 24 uur na injectie bereikt en nemen in de daarop volgende 2-3 dagen langzaam af. Steady state plasma concentraties worden bereikt na de tweede injectie. Er is geen accumulatie van fluspirileen na wekelijkse toediening gedurende 6 weken.

De absorptie, en daardoor ook de werking van Imap, zijn zeer regelmatig en reproduceerbaar van week tot week door de microkristallijne suspensievorm in water en door het feit dat het ingespoten product actief is zonder dat voorafgaande chemische transformatie vereist is. Een piekeffect wordt gewoonlijk in de eerste twee dagen na toediening waargenomen. Vanaf de tweede injectie worden er stabiele plasmaspiegels gevonden.

Distributie

Fluspirileen is voor 97% aan plasmaproteïne gebonden.

Metabolisme

Biotransformatie vindt plaats door conjugatie en N-dealkylatie. Minder dan 3% van de onveranderde stof wordt in de urine teruggevonden. Na een eenmalige i.m.-doserings wordt minder dan 50% van fluspirileen en zijn metabolieten in 7 dagen uitgescheiden en ca. 70% in 27 dagen.

Eliminatie

Eliminatie van fluspirileen uit het plasma, na een eenmalige toediening van 1,5 mg, vindt plaats met een klinisch relevante halfwaardetijd van ca 2-3 dagen. De halfwaardetijd na wekelijkse toediening van 1,5 mg gedurende 12 weken bedraagt 5 weken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde doseringen, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit. Er zijn geen carcinogeniteitstudies uitgevoerd met fluspirileen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol, polysorbaat 80, dinatriumwaterstoffosfaat (E 339), natriumdiwaterstoffosfaat (E 339), povidon K17, water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Imap is een suspensie van fluspirileen in water voor i.m.-toediening. De suspensie is gebufferd op een neutrale pH (7,1 à 7,4) met een fosfaatbuffer. Mengen van Imap met oplossingen die stoffen bevatten die alleen in (licht) zuur of (licht) alkalisch milieu oplosbaar zijn, kan aanleiding geven tot neerslagvorming. Deze neerslagvorming zal echter niet visueel kunnen worden waargenomen omdat Imap een suspensie is. Ook kan toevoegen van andere oplossingen aan Imap agglomeratie van de gesuspendeerde fluspirileendeeltjes veroorzaken door wijziging van de oppervlaktelading van de deeltjes. Bij mengen van andere oplossingen met Imap moet dus worden nagegaan of deze oplossingen stoffen bevatten die niet oplosbaar zijn bij neutrale pH en of er geen agglomeratie optreedt van de fluspirileendeeltjes.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C (niet in de vriezer bewaren).
Injectieflacons rechtop bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 5 glazen (type I) ampullen van 0,75 ml (2 mg/ml).
Kliniekverpakking met 5 glazen (type I) injectieflacons van 6 ml (2 mg/ml) met stop (gesiliconiseerd broombutylrubber) en flip-off aluminium sluiting.

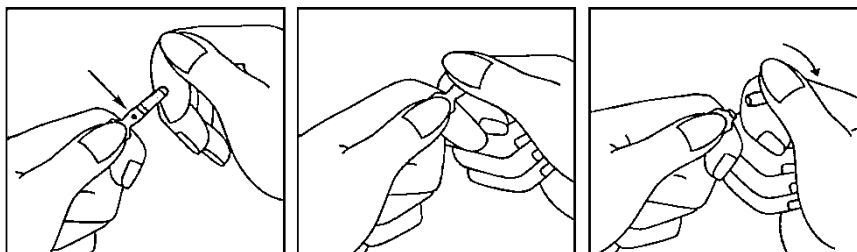
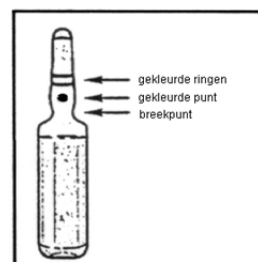
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Imap, suspensie voor injectie wordt intramusculair toegediend.

OPC-ampullen

De ampul voor gebruik even tussen de handpalmen rollen om op te warmen.

1. Houd de ampul tussen duim en wijsvinger met de stip naar boven (zie figuur). Laat daarbij de top van de ampul vrij.
2. Houd met de andere hand de top van de ampul vast, door de wijsvinger tegen de nek van de ampul te plaatsen en de duim op de gekleurde punt, parallel aan de gekleurde ringen.
3. Houd de duim op de punt en breek de top van de ampul terwijl u het onderste gedeelte van de ampul stevig vasthoudt.



Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH
Basler Straße 126
DE-79540 Lörrach
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 06151

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 juli 1971
Datum van laatste verlenging: 14 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek7: 8 januari 2019.