

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Truxal® Saft 20 mg/ml, Suspension zum Einnehmen
 Wirkstoff: Chlorprothixen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Suspension zum Einnehmen enthält 20 mg Chlorprothixen

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Sucrose (Saccharose), Ethanol 96 %, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) [Parabene]

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen
 Weiße Suspension zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen im Rahmen akuter psychotischer Syndrome
- Zur Behandlung von maniformen Syndromen

Hinweis:

Im Allgemeinen reicht die antipsychotische Potenz von Chlorprothixen nicht aus, um akute Psychosen alleine mit Truxal® zu behandeln, da die Art der Nebenwirkungen eine Dosisbegrenzung bedingt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung, Darreichungsform und Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, die Indikation und die Schwere der Krankheit angepasst werden. Die antipsychotische Wirkung erreicht ihr Maximum manchmal erst nach 1- bis 3-wöchiger Behandlung, während die psychomotorisch dämpfende Wirkung sofort eintritt.

Ein Behandlungsbeginn mit langsam ansteigender Dosierung wird für die ambulante Therapie vorgeschlagen. Bei stationärer Behandlung kann auch mit höheren Dosen begonnen werden, um eine rasche Wirkung zu erreichen. Abrupte starke Dosisänderungen erhöhen das Nebenwirkungsrisiko. Nach einer längerfristigen Therapie muss der Abbau der Dosis in sehr kleinen Schritten über große Zeiträume hinweg erfolgen.

Die im Folgenden angeführten Tagesdosen können als Richtwerte gelten. Die Tagesdosis kann auf 1–3 Einzeldosen verteilt werden, bei höheren Dosierungen auch auf häufigere Einzeldosen.

Für Erwachsene gelten im Allgemeinen folgende Tagesdosen:

Zur genauen Dosierung liegt der Packung eine graduierte Dosierpipette mit einem maximalen Volumen von 5 ml bei. Die Ziffern auf dem Dosierkolben geben die ml-Dosierung an.

Bei den leicht- bis mittelschweren Unruhe- und Erregungszuständen werden in der Re-

gel Tagesdosen zwischen 16–88 mg (entsprechend 0,8–4,4 ml Truxal® Saft 20 mg/ml) oral verabreicht.

Bei schweren Unruhe- und Erregungszuständen im Rahmen von psychotischen Erkrankungen sowie bei maniformen Erkrankungen werden in der Akutbehandlung 100–400 mg (entsprechend 5,0 ml bis zu 4 × 5,0 ml Truxal® Saft 20 mg/ml) oral pro Tag verabreicht (in Einzelfällen auch mehr), in der Erhaltungstherapie 32–200 mg (entsprechend 1,6 ml bis zu 2 × 5,0 ml Truxal® Saft 20 mg/ml).

Bei Therapiebeginn ist unter Einzeldosen von mehr als 30 mg bzw. bei einer Tagesdosis über 90 mg Bettruhe zu empfehlen.

Tagesdosen von mehr als 150 mg sollten ausschließlich unter stationären Bedingungen verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche (zwischen 3 und 18 Jahren)

Truxal® wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zwischen 3 und 18 Jahren empfohlen.

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Chlorprothixen bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studien vor.

Bei Kindern unter 3 Jahren ist Truxal® kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren

Kindern werden im Allgemeinen 0,5–1 mg Chlorprothixen/kg KG pro Tag in zwei geteilten Dosen gegeben.

Kinder entwickeln bereits bei niedrigen Dosierungen Störungen des Bewegungsablaufes.

Dosierung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten, insbesondere bei solchen mit Hirnleistungsstörungen, ist die therapeutische Ansprechbarkeit erhöht. Auch Nebenwirkungen treten bei diesen Patienten häufiger und stärker ausgeprägt auf, so dass im Allgemeinen niedrigere Dosen erforderlich sind.

Beginn mit 2 bis 3-mal 15 mg Chlorprothixen pro Tag oral. Eine Tagesdosierung von 90 mg oral sollte nicht überschritten werden.

Hinweis

Aufgrund der anticholinergen Wirkung ist bei Patienten mit Glaukom, Miktionsstörungen, Harnretention, Pylorusstenose, Ileus und Prostatahypertrophie vorsichtig zu dosieren.

Art und Dauer der Anwendung

Die erste Gabe erfolgt am besten gegen Abend.

Truxal® Saft 20 mg/ml vor jeder Einnahme kräftig schütteln, bis der Bodensatz verschwimmt.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsbild und dem individuellen Verlauf. Dabei ist die niedrigste notwendige Erhaltungsdosis anzustreben. Über die Notwendigkeit einer Fortdauer der Behandlung ist laufend kritisch zu entscheiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen
 - den Wirkstoff, andere Thioxanthene oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,

- Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat,

- Kreislaufkollaps, Bewusstseinstörungen verschiedener Ursache (z. B. akute Intoxikationen durch Alkohol, Barbiturate, Opioide, Hypnotika oder zentraldämpfende Psychopharmaka),
- komatöse Zustände.
- Wie andere Neuroleptika auch, kann Chlorprothixen eine QT-Verlängerung hervorrufen. Dauerhaft verlängerte QT-Intervalle können das Risiko gefährlicher Arrhythmien erhöhen. Deshalb ist Truxal® kontraindiziert bei Patienten mit klinisch signifikanten Herz-Kreislauf-Störungen (z. B. signifikante Bradykardie [< 50 Schläge pro Minute] in der Vorgeschichte, unmittelbar zurückliegendem akuten Herzinfarkt, nicht-kompensierter Herzinsuffizienz, Herzhypertrophie, Arrhythmien, die mit Antiarrhythmika der Klassen IA oder III behandelt werden) sowie bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien oder Torsades de Pointes in der Vorgeschichte.
- Bekannte, unbehandelte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie,
- angeborenes langes QT-Syndrom oder bekannte sekundäre QT-Intervall-Verlängerung (QT_c über 450 ms bei Männern bzw. 470 ms bei Frauen),
- gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall bedeutend verlängern (siehe Abschnitt 4.5),
- Kinder unter 3 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Truxal® darf nur unter besonderer Vorsicht (siehe auch Hinweise in diesem Abschnitt) angewendet werden bei:

- Leberinsuffizienz
- Niereninsuffizienz
- Phäochromozytom
- prolaktinabhängigen Tumoren, z. B. Mamma-Tumoren
- schwerer Hypotonie bzw. orthostatischer Dysregulation
- Parkinson-Syndrom
- depressiven Erkrankungen
- Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
- anamnestisch bekanntem malignen neuroleptischen Syndrom (siehe Abschnitt 4.8)
- hirnorganischen Erkrankungen
- Epilepsie
- Hyperthyreose
- Glaukom, Miktionsstörungen, Harnretention, Pylorusstenose, Ileus und Prostatahyperplasie
- Myasthenia gravis (Erb-Goldflam-Syndrom)

Die Möglichkeit der Entstehung eines malignen neuroleptischen Syndroms (Hyperthermie, Muskelsteifheit, Bewusstseinsstörungen, Instabilität des vegetativen Nervensystems) besteht bei allen Neuroleptika. Fälle mit tödlichem Ausgang sind bei Patienten mit bereits bestehendem hirnorganischen Psychosyndrom, mentaler Retardierung, Opiat- und Alkoholabhängigkeit besonders stark vertreten.

Behandlung: Absetzen des Neuroleptikums. Symptomatische Behandlung und Anwen-

derung allgemeiner unterstützender Maßnahmen.

Gabe von Dantrolen und Bromocriptin kann hilfreich sein.

Die Symptome können bis zu einer Woche nach der oralen Neuroleptika-Einnahme anhalten.

Aufgrund des Risikos von gefährlichen Arrhythmien, sollte Chlorprothixen bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Vorgeschichte oder QT-Verlängerung in der Familiengeschichte mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Eine EKG-Kontrolle vor der Behandlung ist unbedingt erforderlich. Wenn ein QT_C-Intervall von über 450 ms bei Männern bzw. 470 ms bei Frauen vor Behandlungsbeginn beobachtet wird, ist Chlorprothixen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Während der Behandlung sollte die Notwendigkeit einer EKG-Überwachung für jeden Patienten individuell bewertet werden. Die Dosis sollte im Laufe der Behandlung reduziert werden, wenn das QT-Intervall verlängert ist, und die Behandlung sollte abgebrochen werden bei einem QT_C-Intervall > 500 ms.

Eine regelmäßige Überwachung des Elektrolythaushaltes wird empfohlen.

Die gleichzeitige Behandlung mit anderen Neuroleptika sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei älteren Patienten können Störungen der Erregungsleitung und Erregungsrückbildung auftreten. Eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion (EKG, QT-Intervall) wird empfohlen. Eine bestehende Hypokaliämie ist vor Behandlungsbeginn auszugleichen.

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.

Truxal® 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. Truxal® 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 Truxal® identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Anfälle von akutem Glaukom aufgrund einer Pupillenerweiterung können bei entsprechend disponierten Patienten auftreten.

Ältere Patienten sind besonders anfällig für orthostatische Hypotonie.

Wie auch bei anderen Psychopharmaka beschrieben, kann Chlorprothixen das Ansprechen auf Insulin und Glucose verändern, was eine Anpassung der antidiabetischen Behandlung von Diabetes-Patienten erfordert.

Es wurde berichtet, dass Antipsychotika, die eine blockierende Wirkung auf die α -adrenergen Rezeptoren haben, Priapismus hervorrufen können und es ist möglich, dass auch Chlorprothixen diese Wirkung hat. Schwerer Priapismus kann medizinische Maßnahmen erforderlich machen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie beim Auftreten von Priapismus-Symptomen umgehend einen Arzt aufsuchen sollten.

Kinder und Jugendliche (zwischen 3 und 18 Jahren)

Truxal® wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zwischen 3 und 18 Jahren empfohlen.

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Chlorprothixen bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studien vor.

Bei Kindern unter 3 Jahren ist Truxal® kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hinweise

Vor einer Behandlung mit Truxal® ist das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Thrombozytenzahl) zu kontrollieren. Bei pathologischen Blutwerten darf eine Behandlung mit Truxal® nur bei zwingender Indikation und unter häufigen Blutbildkontrollen erfolgen.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit neurologisch erkennbaren subkortikalen Hirnschäden und Neigung zu Krampfanfällen, da Chlorprothixen die Schwelle für das Auftreten von Krampfanfällen senkt und Grand-mal-Anfälle auftreten können. Epilepsie-Patienten sollten nur unter Beibehaltung der antikonvulsiven Therapie mit Truxal® behandelt werden.

Bei Stammganglienerkrankungen (z. B. beim Morbus Parkinson) sollte Truxal® nur in Ausnahmefällen angewendet werden; bei Verschlechterung der Symptomatik ist die Therapie abzubrechen.

Truxal® sollte nicht bei schweren depressiven Erkrankungen eingesetzt werden. Bei gleichzeitiger Depression und Psychose sollte Truxal® mit einem Antidepressivum kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Da Thyroxin die Nebenwirkungsrate von Truxal® steigern kann, sollten Patienten mit Hyperthyreose nur bei gleichzeitiger ad-

äquater thyreostatischer Therapie mit Truxal® behandelt werden.

Bei Patienten mit organischen Hirnschäden, arteriosklerotischen Hirngefäßerkrankungen und endogener Depression ist bei einer Therapie mit Truxal® besondere Vorsicht geboten.

Patienten mit Phäochromozytom, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz oder zerebraler Insuffizienz zeigen häufiger hypotensive Reaktionen auf Gabe von Chlorprothixen 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 prolaktin-abhängig sind. Obwohl aussagefähige klinische oder epidemiologische Studien noch 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 dann sichtbar in Erscheinung.

Aufgrund der anticholinergen Wirkung ist bei Patienten mit Glaukom, Miktionsstörungen, Harnretention, Pylorusstenose, Ileus und Prostatahypertrophie vorsichtig zu dosieren.

Patienten in Langzeitbehandlung, besonders bei hohen Dosierungen, sollten sorgfältig überwacht werden und es sollte regelmäßig beurteilt werden, ob die Erhaltungsdosis gesenkt werden kann.

Warnhinweise

Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat (Parabene) können bei entsprechend veranlagten Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Truxal® Saft 20 mg/ml enthält 5,0 Vol.-% Alkohol.

Truxal® Saft 20 mg/ml enthält Sucrose (Saccharose). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

1 ml Truxal® Saft 20 mg/ml enthält 0,4 g Sucrose (Zucker) entsprechend ca. 0,033 Proteineinheiten (BE). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verlängerungen des QT-Intervalls im Zusammenhang mit antipsychotischer Behandlung können verstärkt werden durch

die gleichzeitige Gabe anderer Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall signifikant verlängern. Die gleichzeitige Gabe solcher Arzneimittel ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Relevante Substanzklassen sind:

- Antiarrhythmika Klasse IA oder III (z. B. Chinidin, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid)
- trizyklische Antidepressiva
- einige Neuroleptika (z. B. Thioridazin)
- einige Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin)
- Malaria-Mittel
- einige Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol)
- einige Chinolon-Antibiotika (z. B. Gatifloxacin, Moxifloxacin)

Diese Liste ist nicht erschöpfend und bestimmte andere Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall signifikant verlängern (z. B. Cisaprid, Lithium) sind ebenfalls kontraindiziert.

Die Einnahme von Arzneimitteln, die bekanntermaßen zu Störungen des Elektrolythaushaltes (Hypokaliämie) führen, wie z. B. Thiazid-Diuretika, und Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Plasmakonzentration von Chlorprothixen erhöhen (z. B. CYP2D6-Hemmer), sollte ebenfalls vermieden werden, da diese das Risiko einer QT-Verlängerung und gefährlicher Arrhythmien erhöhen können (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Truxal® kann zu einer Verstärkung der Alkoholwirkung und zu einer Blutdrucksenkung führen.

Bei kombinierter Anwendung mit Barbituraten und anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln (Schlafmitteln, Schmerzmitteln, anderen Psychopharmaka, Antihistaminika) kann es zu verstärkter Sedierung oder Atemdepression kommen.

Eine durch Polypeptid-Antibiotika (z. B. Colestin, Polymyxin B, Teicoplanin, Vancomycin) hervorgerufene Atemdepression kann durch Truxal® verstärkt werden.

Trizyklische Antidepressiva und Neuroleptika schränken ihre Metabolisierung gegenseitig ein. Die gleichzeitige Gabe ist kontraindiziert.

Neuroleptika werden im Cytochrom-P450-System der Leber verstoffwechselt. Medikamente, die das Cytochrom-CYP2D6-System inhibieren (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Chloramphenicol, Disulfiram, Isoniazid, MAO-Hemmer, orale Kontrazeptiva, in geringerem Maße Buspiron, Sertralin oder Citalopram), können den Chlorprothixen-Plasmaspiegel erhöhen. Daraus kann sich die Notwendigkeit zur Dosisreduktion von Truxal® ergeben.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Carbamazepin, Rifampicin, Doxycyclin, Griseofulvin, Phenylbutazon, Phenobarbital oder Phenytoin sowie durch Rauchen kann der Blutspiegel von Chlorprothixen aufgrund von Enzyminduktion im Cytochrom-P450-System gesenkt werden. Es ist nicht bekannt, ob dies zu einer bedeutsamen Abschwächung der Chlorprothixenwirkung führt.

Durch die Wirkung von Chlorprothixen auf die Alpha-Adrenozeptoren ergeben sich folgende Wechselwirkungen:

Stimulanzien vom Amphetamin-Typ: stimulierender Effekt des Amphetamins vermindert, antipsychotischer Effekt von Chlorprothixen kann durch Wirkungen an den Dopamin-Rezeptoren vermindert sein.

Epinephrin: Paradoxe Hypotension, Tachykardie.

Phenylephrin: Abschwächung der Phenylephrin-Wirkung.

Dopamin: Die periphere Vasodilatation (z. B. A. renalis) bzw. bei hoher Dosis Vasokonstriktion kann durch Chlorprothixen antagonisiert werden.

Guanethidin: Die antihypertensive Wirkung von Guanethidin und ähnlich wirkenden Verbindungen wird abgeschwächt.

Die Wirkung von blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Gabe von Truxal® verstärkt werden. In der Kombination mit Methyldopa können sich verstärkte zentralnervöse Effekte ergeben.

Die gleichzeitige Gabe von Neuroleptika und Lithium erhöht das Risiko einer Neurotoxizität und ist kontraindiziert.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Levodopa oder Sympathomimetika/Dopaminagonisten kann deren Wirkung abgeschwächt werden.

Bei kombinierter Anwendung von Neuroleptika und anderen Dopaminantagonisten (z. B. Metoclopramid) oder mit piperazinhaltigen Anthelmintika kann es zu einer Verstärkung der extrapyramidalmotorischen Wirkungen kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Truxal® und Arzneimitteln, die eine anticholinerge Wirkung besitzen (wie z. B. Biperiden, Atropin, Benztropin, Trihexyphenidyl), kann diese Wirkung verstärkt werden. Dies kann sich in Sehstörungen, Erhöhung des Augeninnendrucks, Mundtrockenheit, beschleunigtem Herzschlag, Verstopfung, Beschwerden beim Wasserlassen, Störungen der Speichelsekretion, Sprechblockade, Gedächtnisstörungen oder vermindertem Schwitzen äußern.

Durch verminderte gastrointestinale Resorption kann die Chlorprothixen-Wirkung abgeschwächt werden.

Bei der Behandlung von Kokain-intoxikierten Drogenabhängigen mit Truxal® kann es zu einer Verstärkung der extrapyramidalmotorischen Wirkungen kommen.

Die antihistaminerge Wirkung von Chlorprothixen kann die Wirkung von Disulfiram bei gleichzeitigem Alkoholgenuß abschwächen oder aufheben.

Aufgrund von Wechselwirkungen mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln ist bei einer gleichzeitig durchgeführten Antikoagulationstherapie die regelmäßige Kontrolle des Gerinnungsstatus in kürzeren Abständen angezeigt.

Die gleichzeitige Einnahme von Tee oder Kaffee kann zu einer Abschwächung der Chlorprothixen-Wirkung führen.

Wegen der durch Chlorprothixen hervorgerufenen Prolaktinerhöhung kann die Reak-

tion auf die Anwendung von Gonadorelin abgeschwächt werden.

Unter der Behandlung mit Chlorprothixen kann das Ergebnis eines Phenylketonurie-tests verfälscht sein (falsch-positives Ergebnis).

Hinweis

Der Patient sollte aufgefordert werden, ohne Wissen des behandelnden Arztes neben Truxal® keine anderen Arzneimittel – auch keine freiverkäuflichen Arzneimittel – einzunehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Chlorprothixen ist unzureichend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften geprüft. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Chlorprothixen bei Schwangeren und Stillenden vor, eine Anwendung bei diesen Patientengruppen darf daher nicht erfolgen.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Truxal®) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen 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. Ein verminderter APGAR-Wert kann auftreten.

Fertilität

Beim Menschen sind Nebenwirkungen wie Hyperprolaktinämie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe, Menstruationsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, erektile Dysfunktion und Ejakulationsstörungen aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8).

Diese Nebenwirkungen können einen negativen Einfluss auf die weibliche und/oder männliche Sexualfunktion und Fertilität haben. Wenn diese Nebenwirkungen klinisch signifikant auftreten, sollte eine Dosisreduktion (wenn möglich) oder die Beendigung der Behandlung mit Truxal® in Erwägung gezogen werden.

Die Nebenwirkungen sind nach Absetzen reversibel.

Es liegen keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine mögliche Wirkung auf die Fertilität vor.

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, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährvolle

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

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 oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar))

Im unteren Dosierungsbereich (15–30 mg täglich) sind Nebenwirkungen durch Chlorprothixen vergleichsweise selten, gering ausgeprägt und vorübergehend. Bei höheren Dosen treten manche Nebenwirkungen häufiger auf. Schweregrad und Häufigkeit sind zu Behandlungsbeginn am größten und nehmen im Verlauf der Behandlung ab. Neurologische Symptome sind dabei vorherrschend.

Extrapyramidalmotorische Symptome

Bei der Behandlung psychotischer Unruhe- oder Erregungszustände in höheren Dosen kommt es häufig, bei der Behandlung nicht-psychotischer Unruhe- oder Erregungszustände mit niedrigen Dosen gelegentlich – vor allem in den ersten Tagen und Wochen – zu Frühdyskinesien; häufig treten Dystonien auf. Parkinson-Syndrom und Akathisie treten gelegentlich und im Allgemeinen weniger früh auf. Kinder entwickeln bereits bei niedrigen Dosierungen extrapyramidale Störungen. Beim Auftreten von Frühdyskinesien oder Parkinson-Syndromen ist eine Dosisreduktion oder eine Behandlung mit einem anticholinergen Antiparkinsonmittel erforderlich. Diese Medikation sollte jedoch nur im Bedarfsfall und nicht routinemäßig durchgeführt werden. Falls eine anticholinerge Medikation erforderlich ist, deren Exkretion schneller erfolgt als diejenige von Chlorprothixen, kann es zur Vermeidung des Auftretens oder der Verschlechterung extrapyramidalmotorischer Symptome notwendig sein, diese Antiparkinson-Medikation auch nach dem Absetzen von Truxal® weiterzuführen. Auf den möglichen Anstieg des Augeninnendrucks bei gleichzeitigem Verabreichen von Truxal® und anticholinergen Medikamenten inklusive Antiparkinson-Medikamenten ist zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Die Behandlung der Akathisie ist schwierig; zunächst kann eine Dosisreduktion versucht werden, bei Erfolglosigkeit kann ein Therapieversuch mit Sedativa, Hypnotika (z. B. Benzodiazepin) oder Beta-Rezeptorenblockern (z. B. Propranolol) durchgeführt werden.

Nach zumeist längerer und hochdosierter Therapie oder nach Abbrechen der Therapie kann es gelegentlich zur Manifestation von Spätdyskinesien kommen (anhaltende, vielfach irreversible hyperkinetische Syndrome mit abnormen unwillkürlichen Bewegungen, vor allem im Bereich von Kiefer- und Ge-

sichtsmuskulatur, aber auch athetoide und ballistische Bewegungen der Extremitäten). Eine gesicherte Therapie dieser Symptome ist derzeit nicht bekannt. Anti-Parkinson-Arzneimittel lindern diese Symptome nicht, sondern können sie noch verstärken. Eine Dosisreduktion oder, wenn möglich, Beendigung der Behandlung wird empfohlen.

Auf erste dyskinetische Anzeichen, vorwiegend im linguale und digitalen Bereich, ist unbedingt zu achten und die Beendigung der Neuroleptikatherapie in Erwägung zu ziehen.

Bei langandauernder Behandlung mit Truxal® können Spätdyskinesien maskiert werden und dann erst nach Beendigung der Behandlung in Erscheinung treten (siehe Abschnitt 4.4).

Malignes Neuroleptika-Syndrom

Unter der Behandlung mit Neuroleptika kann es zu einem lebensbedrohlichen malignen Neuroleptika-Syndrom kommen (Fieber über 40 °C, Muskelstarre, vegetative Entgleisung mit Herzjagen und Bluthochdruck, Bewusstseinstörung bis zum Koma), das ein sofortiges Absetzen der Medikation erfordert. Die Häufigkeit dieses Syndroms wird mit 0,07–2,2 % angegeben. In einem solchen Fall sind intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich.

Die Behandlung dieses Syndroms ist schwierig, folgende Maßnahmen werden empfohlen:

- Sofortiges Absetzen des Medikamentes.
- Behandlung der Hyperthermie durch Kühlen, da Antipyretika bei hohem Fieber möglicherweise nicht wirksam sind.
- Behandlung von Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, der kardiovaskulären Manifestationen, Infektionen, der respiratorischen und renalen Komplikationen.
- Therapieversuch mit Dantrolen-Infusionen (3 bis 10 mg/kg Körpergewicht und Tag) in Kombination mit Bromocriptin (7,5 bis 30 mg /Tag oral).

Andere ZNS-Effekte

Sehr häufig kann es zu Müdigkeit, Verlängerung der Reaktionszeit, Benommenheit und Schwindelgefühlen kommen, gelegentlich zu depressiver Verstimmung (insbesondere bei Langzeittherapie), Lethargie, deliranten Symptomen – insbesondere unter Kombination mit anticholinerg wirkenden Substanzen –, zerebralen Krampfanfällen, Regulationsstörungen der Körpertemperatur sowie Sprach-, Gedächtnis- und Schlafstörungen.

Bei zerebraler Verschädigung kann es sehr häufig zu Verwirrtheit kommen.

Häufig kann es zu Asthenie, Abgeschlagenheit, Nervosität, Agitiertheit, Kopfschmerzen und verminderter Libido kommen.

Kardiovaskuläres System

Kardiovaskuläre Komplikationen können insbesondere bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, zu Beginn der Behandlung und bei höheren Dosen auftreten. Sehr häufig treten Hypotonie bzw. orthostatische Dysregulation sowie eine Beschleunigung der Herzfrequenz auf. Häufig kann es zu Palpitationen und Störungen der

Erregungsausbreitung und -rückbildung am Herzen kommen.

Wie auch bei anderen Arzneimitteln, die zur therapeutischen Klasse der Neuroleptika gehören, wurde in seltenen Fällen von QT-Verlängerung, ventrikulären Arrhythmien, Kammerflimmern, ventrikulärer Tachykardie, Torsades de Pointes, Herzstillstand und plötzlichem unerklärten Tod berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Gastrointestinaltrakt

Sehr häufig kommt es zu Obstipation und häufig kommt es zu Verdauungsstörungen und Übelkeit. Gelegentlich wurde über Erbrechen, Durchfall und Sodbrennen berichtet. Selten kann es zu einer lebensbedrohlichen Darmlähmung kommen.

Nieren und Harnwege

Sehr häufig kann es zu Miktionsstörungen und gelegentlich zu Harnverhalten kommen.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Häufigkeit unbekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Ein Arzneimittellentzugssyndrom des Neugeborenen kann auftreten (siehe Abschnitt 4.6.).

Atemwege

Selten kann Atemnot auftreten.

Leber- und Gallenwege

Häufig kann es zu passageren Erhöhungen der Leberenzymaktivitäten kommen, sehr selten zu Cholestase, Ikterus bzw. zu cholestatischer Hepatose.

Vegetatives Nervensystem

Sehr häufig kann es bei hoher Dosierung zu vegetativen Symptomen kommen wie Störungen der Speichelsekretion, vermehrtem Speichelfluss, vermindertem Schwitzen und Sprechstörungen. Sehr häufig kommt es zu Mundtrockenheit.

Gelegentlich kann es zu einem Gefühl der verstopften Nase kommen.

Endokrinium

Selten können eine Amenorrhoe und Menstruationsstörungen auftreten. Vereinzelt können sexuelle Funktionsstörungen auftreten, ferner Störungen des Zuckerhaushaltes und des Salz-/Wasserhaushaltes (Schwartz-Bartter-Syndrom). Gelegentlich treten erektile Dysfunktion und Ejakulationsstörungen auf. Selten kommt es zu einer verminderten Glucosetoleranz, Hyperglykämie, Gynäkomastie, Hyperprolaktinämie oder Galaktorrhoe.

Blut und Blutgefäße

Wie bei anderen trizyklischen Neuroleptika kann auch bei der Anwendung von Truxal®, vor allem in den ersten Behandlungswochen, das Auftreten einer Leukopenie oder Agranulozytose nicht ausgeschlossen werden. Blutbildungsstörungen in Form von Eosinophilie und Panzytopenie können sehr selten vorkommen. Selten tritt eine Neutropenie, Thrombozytopenie und Agranulozytose auf.

Sehr selten kann es zur Ausbildung von Bein- und Beckenvenenthrombosen und gelegentlich zu Hitzewallungen kommen. Fälle von Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von

tiefer Venenthrombose) sind sehr selten aufgetreten.

Augen

Häufig treten Akkomodationsstörungen und Sehstörungen auf. Gelegentlich kommt es zu Pigmenteinlagerungen in Kornea und Linse, Erhöhung des Augeninnendrucks und zu Oculogyratation (kreisenden Bewegungen des Auges).

Haut und Hautanhangsorgane

Häufig kommt es zu vermehrtem Schwitzen und gelegentlich tritt eine Dermatitis auf.

Muskulatur

Häufig tritt eine Myalgie und gelegentlich eine Muskelrigidität auf.

Metabolismus und Ernährung

Sehr häufig kommt es zu Gewichtszunahme, häufig zu gesteigertem Appetit, gelegentlich zu vermindertem Appetit und Gewichtsabnahme.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Gelegentlich können allergische Hautreaktionen wie Hautrötung, Exanthem, allergische Reaktion auf Sonnenlicht und Juckreiz auftreten. Selten tritt eine Überempfindlichkeitsreaktion oder eine anaphylaktische Reaktion auf.

Sehr selten kann es zu einer Polyneuropathie kommen.

Absetzsymptome

Das plötzliche Absetzen von Chlorprothixen kann zu Absetzsymptomen führen. Die häufigsten Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Durchfall, Rhinorrhoe, Schwitzen, Myalgie, Parästhesie, Schlaflosigkeit, Ruhelosigkeit, Angst und Agitiertheit. Es können auch Schwindel, wechselndes Wärme- und Kältegefühl und Tremor auftreten. Die Symptome beginnen im Allgemeinen 1–4 Tagen nach dem Absetzen und klingen innerhalb von 7–14 Tagen ab.

Klasseneffekte

Fälle von Priapismus, einer persistierenden, meist schmerzhaften Peniserektion, die zu erektiler Dysfunktion führen kann, wurde bei Antipsychotika berichtet; die Häufigkeit ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Sonstige Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat (Parabene) können bei entsprechend veranlagten Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Hinweise

Der Patient sollte angehalten werden, bei Fieber, Zahnfleisch- und Mundschleimhautentzündungen, Halsschmerzen oder eitriger Angina sowie grippeähnlichen Symptomen – insbesondere wenn diese Symptome innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn der medikamentösen Behandlung auftreten – keine Selbstmedikation mit Analgetika durchzuführen, sondern sofort seinen behandelnden Arzt aufzusuchen.

Blutbild, Nieren- und Leberfunktion sowie die Kreislaufsituation (einschließlich EKG-Ableitung) sind während der Therapie in regelmäßigen Abständen zu überwachen. Ein Ausgangs-EKG sowie -EEG sollten für spätere Verlaufskontrollen vorliegen.

Bei Auftreten von hohem Fieber und Muskelstarre ist an ein malignes neuroleptisches Syndrom zu denken (siehe Abschnitt 4.8), welches nicht selten als Katatonie fehldiagnostiziert wird. Da hier eine erneute Neuroleptikum-Gabe lebensbedrohliche Konsequenzen haben kann, ist die Differentialdiagnose von entscheidender Bedeutung (Medikamentenanamnese, Prüfung auf Rigor, Fieber sowie CK-Anstieg im Blut oder Harn).

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

Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Wegen der großen therapeutischen Breite treten Intoxikationen im Allgemeinen nur bei massiven Überdosierungen auf.

a) Symptome der Intoxikation

- kardiovaskulär: Hypotension, aber auch Hypertension, Tachykardie oder Bradykardie, ventrikuläre Tachyarrhythmie, möglicherweise begleitet von einer QT-Verlängerung, Schock, Herz- und Kreislaufversagen
- extrapyramidale Störungen: akute dyskinetische oder dystone Symptome, Zungen-Schlund-Syndrom, Blickkrämpfe, laryngeale oder pharyngeale Spasmen
- Somnolenz bis Koma, mitunter Erregung und delirante Verwirrtheit
- seltener zerebrale Krampfanfälle
- Hyperthermie oder Hypothermie
- anticholinerge Effekte: verschwommenes Sehen, Glaukomanfall, Ausbleiben der Darmmotilität, Urinretention
- selten respiratorische Komplikationen: Zyanose, Atemdepression, Atemstillstand, Aspiration, Pneumonie
- akutes Nierenversagen

EKG-Veränderungen, QT-Verlängerung, Torsades de Pointes, Herzstillstand und ventrikuläre Arrhythmien wurden beschrieben bei Überdosierung zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Herz beeinflussen.

b) Therapie von Intoxikationen

Die Therapie erfolgt symptomatisch und unterstützend, orientiert an den allgemeinen Prinzipien der Vorgehensweise bei Überdosierungen.

Eine Magenspülung sollte so bald wie möglich nach oraler Aufnahme eingeleitet werden. Aktivkohle kann verabreicht werden. Maßnahmen zur Unterstützung des respiratorischen und kardiovaskulären Systems sollten eingeleitet werden. Epinephrin (Adrenalin) sollte nicht angewendet werden, da dies zu einer weiteren Blutdrucksenkung führen kann. Krämpfe können mit Diazepam

und Extrapyramidalstörungen mit Biperiden behandelt werden.

Bei Erwachsenen können 2,5–4 g, bei Kindern etwa 4 mg/kg Körpergewicht tödlich sein.

Folgende Besonderheiten sind zu beachten:

- Analeptika sind kontraindiziert, da infolge der Senkung der Krampfschwelle durch Chlorprothixen eine Neigung zu zerebralen Krampfanfällen besteht.
- Bei schweren extrapyramidalen Symptomen, Antiparkinsonmittel, z. B. Biperiden i. v.; u. U. kann es erforderlich sein, die Antiparkinson-Medikation über mehrere Wochen zu verabreichen. Komatöse Patienten sollten intubiert werden. Eine Verkrampfung der Schlundmuskulatur kann eine Intubation erschweren, in diesem Fall kann ein kurz wirksames Muskelrelaxans angewendet werden.
- Bei intoxikierten Patienten sollten EKG und vitale Funktionen kontinuierlich überwacht werden, bis das EKG normalisiert ist.
- Bei Hypotonie wegen der paradoxen Verstärkung keine epinephrinartig wirkenden Kreislaufmittel, sondern norepinephrinartig wirkende Mittel (z. B. Norepinephrin-Dauertropfinfusionen) oder Angiotensinamid geben. Beta-Rezeptoren-agonisten sollten vermieden werden, weil sie die Vasodilatation erhöhen.
- Eine Hypothermie sollte mit langsamer Erwärmung behandelt werden. Infusionslösungen für unterkühlte Patienten sollten erwärmt werden.
- Hohes Fieber sollte mit Antipyretika, gegebenenfalls mit Eisbädern, behandelt werden.
- Anticholinerge Symptome lassen sich gegebenenfalls durch die Gabe von Phosphostigminsalicylat (1–2 mg i. v.) unter Monitorkontrolle behandeln (evtl. wiederholen); von einer routinemäßigen Anwendung muss jedoch wegen der schweren Nebenwirkungen abgeraten werden.
- Bei wiederholten epileptischen Anfällen sind Antikonvulsiva indiziert unter der Voraussetzung, dass eine künstliche Beatmung möglich ist, weil die Gefahr einer Atemdepression besteht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Neuroleptikum, Thioxanderivat,
ATC-Code: N05AF03

Chlorprothixen ist eine psychotrope Substanz aus der Reihe der Thioxanthene mit antipsychotischen Eigenschaften. Es wirkt im Tierexperiment antagonistisch auf Dopamin-D1- und D2-Rezeptoren. Hierdurch wird die Prolaktinsekretion erhöht, eine Verminderung der Apomorphin- und Amphetaminhyperaktivität sowie eine Katalepsie und Hemmung des bedingten Fluchreflexes bewirkt und die Körpertemperatur gesenkt. Außerdem wirkt Chlorprothixen antagonistisch auf alphaadrenerge, cholinerge und serotonerge sowie in geringem Ausmaß

auf histaminerge Rezeptoren. Bei chronischer Gabe kann es zu einer Erhöhung der postsynaptischen Dopaminrezeptordichte in bestimmten Regionen kommen. Für verschiedene Teilwirkungen ist Toleranzentwicklung beobachtet worden.

Das klinische Wirkprofil ist charakterisiert durch stark sedierende Wirkungen.

Darüber hinaus wirkt Chlorprothixen schwach antipsychotisch (Reduktion von Wahn, Halluzinationen, Ich-Störungen sowie Denkerfahrenheit, Dämpfung psychomotorischer und katatonen Erregung, affektiver Gespanntheit sowie manischer Verstimmung und Antriebssteigerung) und antiemetisch. Außerdem ist Chlorprothixen bei bestimmten dyskinetischen Syndromen angewandt worden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Applikation von Chlorprothixen (30 mg) läßt sich der Verlauf der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve mittels eines offenen Zweikompartiment-Modelles beschreiben. Die Resorption des Arzneistoffes erfolgt nach oraler Gabe rasch im Dünndarm. Die Plasmakonzentrationen weisen nach p.o.-Gabe hohe interindividuelle Schwankungen auf. Nach Einnahme von zwei überzogenen Tabletten (à 15 mg) wurde bei einem gesunden Probanden nach 4 h (t_{max}) C_{max} von ca. 10 ng/ml beobachtet, ein anderer Proband erreichte – ebenfalls nach 4 h – bei einer Dosis von 100 mg C_{max} von 8,8 ng/ml.

Verteilung

Chlorprothixen besitzt mit 11–23 l/kg ein großes Verteilungsvolumen, dies deutet auf eine Anreicherung der lipophilen Substanz im Gewebe hin. Die Plasmaproteinbindung ist 99 %, die Verteilung zwischen Plasma und Blut liegt bei 0,81/1,0. Untersuchungen an Ratten ergaben folgendes Gewebe-Verteilungsmuster für Chlorprothixen und seinen Hauptmetaboliten (s.u.): Chlorprothixensulfoxid: Leber 1,0, Niere 0,83, Gehirn 0,37, Fett 0,23, Muskel 0,16, Blut 0,02. Chlorprothixen unterliegt mit 0,97–1,48 l/min einer hohen totalen Clearance (CL_{tot}).

Biotransformation

Die Biotransformation von Chlorprothixen erfolgt hauptsächlich in der Leber. Der Hauptmetabolit, das Chlorprothixensulfoxid, besitzt keine neuroleptische Potenz. Im Plasma stellt sich das Verhältnis Chlorprothixensulfoxid/Chlorprothixen auf $3,9 \pm 2,4$ ein. Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) des Sulfoxids lagen bei zwei Probanden zwischen 30 und 40 ng/ml (orale Einzeldosis von 100 mg) und wurden nach 4 h (t_{max}) erreicht. Der Hauptmetabolit unterliegt nachfolgend entweder der Umwandlung zum N-Desmethyl-chlorprothixensulfoxid oder zum Chlorprothixensulfoxid-N-oxid. Die Hydrophilie der Biotransformationsprodukte ist sehr viel größer als die der Muttersubstanz.

Damit wird die Elimination des Arzneistoffes beschleunigt. Eine weitere Biotransformation besteht in der Hydroxylierung des Ringsystems, das resultierende Phenolderivat wird anschließend mit Glukuronsäure konju-

giert. Im Vergleich mit anderen trizyklischen Psychopharmaka ist die N-Demethylierung gering. Untersuchungen an Ratten ergaben, dass Chlorprothixen zu 18 % in das entsprechende (Mono)-Methyl-Derivat überführt wird, das nachfolgend zu 10 % der weiteren N-Demethylierung zum freien Amin unterliegt.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit der β -Phase beträgt 8–12 Stunden (3 Probanden). Nach oraler Applikation werden 5–29 % der Dosis renal als Chlorprothixen bzw. Chlorprothixensulfoxid eliminiert, die Variationen innerhalb der einzelnen Urin-Sammelintervalle sind hoch. Die Wiederfindungsrate in den Faeces schwankt zwischen 0 und 41 %. Chlorprothixen überwindet die Plazentaschranke. Sowohl Chlorprothixen als auch Chlorprothixensulfoxid werden mit der Muttermilch ausgeschieden, das Verhältnis Chlorprothixensulfoxid/Chlorprothixen beträgt $1,6 \pm 0,6$. Obwohl es zu einer 120–266%igen Anreicherung von Chlorprothixen und seinem Hauptmetaboliten in der Muttermilch kommt (bezogen auf die korrespondierenden Plasmakonzentrationen), werden insgesamt nur 0,1–0,3 % der maternalen Dosis (200 mg) pro Tag auf das Kind übertragen. Chlorprothixen dürfte in dieser Konzentration keine pharmakologischen Effekte bei Säuglingen verursachen.

Der Metabolismus von Chlorprothixen wird durch enzyminduzierende Substanzen (Carbamazepin, Rifampicin, Doxycyclin, Griseofulvin, Phenylbutazon, Phenobarbital oder Phenytoin) beschleunigt und durch enzymhemmende Substanzen (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Chloramphenicol, Disulfiram, Isoniazid, MAO-Hemmer, orale Kontrazeptiva und Chinidin, in geringerem Maße Bupropion, Sertralin oder Citalopram) verlangsamt.

Aufgrund seines hohen Verteilungsvolumens und seines geringen Plasmaspiegels werden nur sehr geringe Mengen durch eine Dialyse entfernt. Eine ergänzende Dosis oder ein geändertes Chlorprothixen-Dosierungsschema wird nicht benötigt.

Bioverfügbarkeit

Bedingt durch einen ausgeprägten First-pass-Effekt beträgt die absolute Bioverfügbarkeit bei einer großen interindividuellen Schwankungsbreite ca. 10–20 %, wobei die Galenik der oralen Darreichungsform die Resorptionsquote offenbar nur unwesentlich beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute toxische Wirkungen von Chlorprothixen betreffen vorwiegend das zentrale Nervensystem und das Herz (siehe auch Abschnitt 4.9). Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Chlorprothixen am Versuchstier liegen nicht vor.

In-vitro-Untersuchungen in Bakterien und Säugerzellen erbrachten keine klinisch relevanten Hinweise für ein genotoxisches Potential von Chlorprothixen.

Kanzerogenitäts-Langzeitstudien liegen für Chlorprothixen nicht vor. Daten aus Langzeituntersuchungen an Mäusen weisen jedoch darauf hin, dass strukturverwandte

Phenothiazine mit vergleichbarer Wirkung eine erhöhte Inzidenz von Mammatumoren hervorrufen. Mammatumoren können eine Folge erhöhter Prolaktinkonzentration im Blutplasma sein. Chlorprothixen ruft auch beim Menschen eine Hyperprolaktinämie hervor.

Es liegen keine adäquaten Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität vor.

Chlorprothixen ist bei Ratten plazentagängig.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose (Saccharose)
Glycerol
Ethanol 96 %
Mikrokristalline Cellulose
Polysorbat 20
Natriumcitrat 2 H₂O
Carmellose-Natrium
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.)
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.)
Aromastoff
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Truxal® Saft 20 mg/ml ist nach Anbruch 3 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflasche mit einer beigelegten graduerten Dosierpipette mit einem maximalen Volumen von 5 ml, in einem Umkarton verpackt.

Es liegen folgende Packungsgrößen vor:

100 ml N3

Klinikpackung mit 100 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lundbeck GmbH
Ericusspitze 2
20457 Hamburg
Telefon: (040) 2 36 49-0
Telefax: (040) 2 36 49-2 55
E-Mail: germany@lundbeck.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6016461.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

08. März 2005

10. STAND DER INFORMATION

10.2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt