

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Truxal® Dragees 15 mg, überzogene Tabletten

Truxal® Dragees 50 mg, überzogene Tabletten

Wirkstoff: Chlorprothixenhydrochlorid

Truxal® Saft 20 mg/ml, Suspension zum Einnehmen

Wirkstoff: Chlorprothixen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Truxal® Dragees 15 mg:

1 überzogene Tablette enthält 15 mg Chlorprothixenhydrochlorid

Truxal® Dragees 50 mg:

1 überzogene Tablette enthält 50 mg Chlorprothixenhydrochlorid

Truxal® Saft 20 mg/ml:

1 ml Suspension zum Einnehmen enthält 20 mg Chlorprothixen

Sonstige Bestandteile:

Truxal® Dragees 15 mg:

Lactose-Monohydrat, Gelborange S (E 110), Amarant (E 123), Ponceau 4 R (E 124), Saccharose (Saccharose), Glucose

Truxal® Dragees 50 mg:

Lactose-Monohydrat, Saccharose (Saccharose)

Truxal® Saft 20 mg/ml:

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Truxal® Dragees 15 mg:

Überzogene Tablette
Orange, runde überzogene Tabletten

Truxal® Dragees 50 mg:

Überzogene Tablette
Weiße, runde überzogene Tabletten

Truxal® Saft 20 mg/ml:

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,

Art und Dauer 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:

Truxal® Dragees 15 mg:

Bei den leicht- bis mittelschweren Unruhe- und Erregungszuständen werden in der Regel Tagesdosen zwischen 15–90 mg (1–6 Truxal® Dragees 15 mg) oral verabreicht.

Bei schweren Unruhe- und Erregungszuständen im Rahmen von psychotischen Erkrankungen sowie bei maniformen Erkrankungen werden in der Akutbehandlung 100–400 mg oral pro Tag in geeigneten Darreichungsformen eingenommen (in Einzelfällen auch mehr), in der Erhaltungstherapie 30–200 mg (2–13 Truxal® Dragees 15 mg).

Truxal® Dragees 50 mg:

Bei den leicht- bis mittelschweren Unruhe- und Erregungszuständen werden in der Regel Tagesdosen zwischen 15–100 mg (1–2 Truxal® Dragees 50 mg) oral verabreicht.

Bei schweren Unruhe- und Erregungszuständen im Rahmen von psychotischen Erkrankungen werden in der Akutbehandlung 100–400 mg (2–8 Truxal® Dragees 50 mg) oral pro Tag verabreicht (in Einzelfällen auch mehr), in der Erhaltungstherapie 30–200 mg (1–4 Truxal® Dragees 50 mg).

Truxal® Saft 20 mg/ml:

1 Messlöffel = 60 mg.

Bei den leicht- bis mittelschweren Unruhe- und Erregungszuständen werden in der Regel Tagesdosen zwischen 15–90 mg (bis zu 1½ Messlöffel 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 (1½ – 6 Messlöffel Truxal® Saft 20 mg/ml) oral pro Tag verabreicht (in Einzelfällen auch mehr), in der Erhaltungstherapie 30–200 mg (½ – 3 Messlöffel Truxal® Saft 20 mg/ml).

Truxal® Dragees 15/50 mg und 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 (unter 18 Jahren)

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

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Chlorprothixen bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studien vor. Deshalb sollte Truxal® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nur bei zwingender Indikation unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden.

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

Dosierung bei Kindern 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® Dragees 15 mg und 50 mg sind unzerkaut mit reichlich Wasser einzunehmen.

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

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 sonstigen Bestandteile,
 - Gelborange S (E 110) [Truxal® Dragees 15 mg],
 - Amarant (E 123), Ponceau 4 R (E 124) [Truxal® Dragees 15 mg],
 - Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat [Truxal® Saft 20 mg/ml],
- Kreislaufkollaps, Bewusstseinstörungen verschiedener Ursache (z. B. akute Intoxikationen durch Alkohol, Barbiturate, Opiode, 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 Vorsichtsmaßnahmen 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 Anwendung 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_c -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.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

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

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Chlorprothixen bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studien vor. Deshalb sollte Truxal® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nur bei zwingender Indikation unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden.

Truxal® Dragees 50 mg:

Kinder und Jugendliche sollten aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes nicht mit Truxal® Dragees 50 mg behandelt werden.

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 adäquater 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

Truxal® Dragees 15 mg:

Aufgrund des Hilfsstoffes Gelborange S (E 110) sind allergische Reaktionen einschließlich Asthma möglich, insbesondere bei Patienten, die gegen Acetylsalicylsäure allergisch sind.

Truxal® Dragees 15 mg enthalten Lactose-Monohydrat und Glucose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Truxal® Dragees 15 mg nicht einnehmen.

Amaranth (E 123) und Ponceau 4R (E 124) können allergische Reaktionen auslösen.

Truxal® Dragees 50 mg:

Truxal® Dragees 50 mg enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Truxal® 50 mg Dragees nicht einnehmen.

Truxal® Saft 20 mg/ml:

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® Dragees 15/50 mg und Truxal® Saft 20 mg/ml:

enthalten Sucrose (Saccharose). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

Ein Messlöffel mit 3 ml Truxal® Saft 20 mg/ml enthält 1,2 g Sucrose (Zucker) entsprechend ca. 0,1 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 Alkoholverstärkung 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. Colistin, 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, Iso-niazid, MAO-Hemmer, orale Kontrazeptiva, in geringerem Maße Bupropion, 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 Methyl dopa 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 piperazinartigen Anthelmintika kann es zu einer Verstärkung der extrapyramidal-motorischen 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-intoxizierten Drogenabhängigen mit Truxal® kann es zu einer Verstärkung der extrapyramidal-motorischen 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 Reaktion 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

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 extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können.

Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden. Ein verminderter APGAR-Wert kann auftreten.

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 ($\geq 1/10$)
 Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
 Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
 Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

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 Gesichtsmuskulatur, 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 Do-

sisreduktion 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 Vorschädigung 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 Arzneimitteltzugssyndrom 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.

Endokriniem

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 Oculogyration (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.

Truxal[®] Saft 20 mg/ml:

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

Truxal[®] Dragees 15 mg:

Aufgrund des Hilfsstoffes Gelborange S (E 110) sind allergische Reaktionen einschließlich Asthma möglich, insbesondere bei Personen, die gegen Acetylsalicylsäure allergisch sind.

Amaranth (E 123) und Ponceau 4R (E 124) können allergische Reaktionen auslösen.

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 fehlagnostiziert wird. Da hier eine erneute Neuro-

leptikum-Gabe lebensbedrohliche Konsequenzen haben kann, ist die Differentialdiagnose von entscheidender Bedeutung (Medikamentenanamnese, Prüfung auf Rigor, Fieber sowie CK-Anstieg im Blut oder Harn).

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-Rezeptorenagonisten 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 Physostigminsalicylat (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 Fluchtrefflexes 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

Absorption

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 Plasmaeiweißbindung 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 konjugiert. 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 Bupiron, 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 Firstpass-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 toxikologische 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

Truxal® Dragees 15 mg:

Tablettenkern

Maissstärke

Lactose-Monohydrat

Gelborange S (E 110)

Amaranth (E 123)
 Ponceau 4 R (E 124)
 Natriumsulfat
 Povidon (25)
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenhülle

Povidon (25)
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Sucrose (Saccharose)
 Talkum
 Lactose-Monohydrat
 Gelatine
 Arabisches Gummi
 Kaliumdihydrogenphosphat
 Macrogol (20000)
 Macrogol (35000)
 Glucose-Sirup
 Titandioxid (E 171)
 Calciumcarbonat
 Gelborange S (E 110)
 Amaranth (E 123)
 Ponceau 4 R (E 124)
 Natriumsulfat
 Montanglykolwachs

Truxal® Dragees 50 mg:

Tablettenkern

Maisstärke
 Lactose-Monohydrat
 Gelatine
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenhülle

Povidon (25)
 Sucrose (Saccharose)
 Talkum
 Arabisches Gummi
 Macrogol (20000)
 Titandioxid (E 171)
 Calciumcarbonat
 Montanglykolwachs

Truxal® Saft 20 mg/ml:

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.

Truxal® Saft 20 mg/ml: Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Truxal® Dragees 15 mg:

Al/PVC-Blisterverpackungen mit 10 überzogenen Tabletten pro Blistersstreifen, in einem Umkarton verpackt.

Es liegen folgende Packungsgrößen vor:

20 überzogene Tabletten **N 1**
 50 überzogene Tabletten **N 2**
 100 überzogene Tabletten **N 3**
 Klinikpackung mit 300 (10 x 30) überzogenen Tabletten

Truxal® Dragees 50 mg:

Al/PVC-Blisterverpackungen mit 10 überzogenen Tabletten pro Blistersstreifen, in einem Umkarton verpackt.

Es liegen folgende Packungsgrößen vor:

20 überzogene Tabletten **N 1**
 50 überzogene Tabletten **N 2**
 100 überzogene Tabletten **N 3**
 Klinikpackung mit 300 (10 x 30) überzogenen Tabletten

Truxal® Saft 20 mg/ml:

Braune Glasflaschen mit beigelegtem Messlöffel, in einem Umkarton verpackt.

Es liegen folgende Packungsgrößen vor:

100 ml **N 3**
 Klinikpackung mit 100 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lundbeck GmbH
 Karnapp 25
 21079 Hamburg
 Telefon: (040) 2 36 49-0
 Telefax: (040) 2 36 49-2 55
 E-Mail: germany@lundbeck.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Truxal® Dragees 15 mg: 6018112.00.00
 Truxal® Dragees 50 mg: 6018112.01.00
 Truxal® Saft 20 mg/ml: 6016461.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Truxal® Dragees 15 mg: 25.11.2004
 Truxal® Dragees 50 mg: 30.11.2004
 Truxal® Saft 20 mg/ml: 08.03.2005

10. STAND DER INFORMATION

12/2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin