

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Truxal 15 mg- Filmtabletten

Truxal 50 mg- Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Truxal 15 mg- Filmtabletten:*

1 Tablette enthält 15 mg Chlorprothixenhydrochlorid

*Truxal 50 mg- Filmtabletten:*

1 Tablette enthält 50 mg Chlorprothixenhydrochlorid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

*Truxal 15 mg- Filmtabletten:*

1 Tablette enthält 57,8 mg Lactose-Monohydrat

*Truxal 50 mg- Filmtabletten:*

1 Tablette enthält 55,4 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

*Truxal 15 mg- Filmtabletten:* runde, bikonvexe, dunkelbraune Filmtabletten

*Truxal 50 mg- Filmtabletten:* ovale, bikonvexe, dunkelbraune Filmtabletten

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Bei Erwachsenen

- 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**

#### *Truxal 15 mg - Filmtabletten:*

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

#### *Truxal 50 mg - Filmtabletten:*

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

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

#### *Truxal 15 / 50 mg - Filmtabletten:*

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**

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

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Chlorprothixen bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studien vor, deshalb wird die Anwendung bis zum 18. Lebensjahr nicht empfohlen.

### **Ältere 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.

### **Patienten mit Leber-, Niereninsuffizienz**

siehe Abschnitt 4.4

#### *Hinweis*

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

### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die erste Gabe erfolgt am besten gegen Abend.

Truxal Filmtabletten 15 mg und 50 mg sind unzerkaut mit reichlich Wasser einzunehmen.

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
- Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstörungen 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)
- Kindern 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
- hirnorganischen Erkrankungen
- Epilepsie
- Hyperthyreose
- Glaukom, Miktionsstörungen, Harnretention, Pylorusstenose, Ileus und Prostatahyperplasie
- Myasthenia gravis (Erb-Goldflam-Syndrom)

Ogleich 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.

Die Möglichkeit der Entstehung eines malignen neuroleptischen Syndroms (Hyperthermie, Muskelsteifheit, Bewusstseinsstörungen, Instabilität des vegetativen Nervensystems) besteht bei allen Neuroleptika. Bei Auftreten von hohem Fieber und Muskelstarre ist immer an ein malignes neuroleptisches Syndrom zu denken, 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).

Fälle mit tödlichem Ausgang sind bei Patienten mit bereits bestehendem hirnganischem 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.

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. bei 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).

Bei randomisierten Plazebo-kontrollierten Studien an Demenz-Patienten mit einigen atypischen Neuroleptika wurde ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko von zerebrovaskulären Störungen beobachtet. Der ursächliche Wirkmechanismus, der für dieses erhöhte Risiko verantwortlich ist, ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko kann auch bei anderen Neuroleptika oder anderen Patientengruppen nicht ausgeschlossen werden. Chlorprothixen sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

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

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

Ältere Patienten sind besonders anfällig für orthostatische Hypotonie.

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

Eine EKG-Kontrolle ist vor dem Behandlungsbeginn erforderlich. Wenn ein QT<sub>c</sub>-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 bei einem QT<sub>c</sub>-Intervall > 500 ms abgebrochen werden.

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.

Eine regelmäßige Überwachung des Elektrolythaushaltes wird empfohlen.

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

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.

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

Da Thyroxin die Nebenwirkungsrate von Truxal steigern kann, sollten Patienten mit Hyperthyreose nur bei gleichzeitiger adäquater thyreostatischer Therapie mit Truxal behandelt werden.

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.

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.

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

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.

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

Es wurden Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) mit Antipsychotika berichtet. Insofern Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für eine VTE aufweisen, sollen alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Chlorprothixen genau bestimmt und Vorbeugungsmaßnahmen getroffen werden.

Es wurde berichtet, dass antipsychotische Arzneimittel mit  $\alpha$ -adrenergen hemmenden Effekten Priapismus hervorrufen können und es ist möglich, dass auch Chlorprothixen diese Eigenschaft besitzt. Schwerer Priapismus bedarf einer medizinischen Intervention. Patienten sind darüber zu informieren, dass sie bei Anzeichen und Symptomen von Priapismus rasch medizinische Hilfe in Anspruch nehmen.

### **Ältere Patienten Zerebrovaskulär**

In randomisierten Placebo-kontrollierten Studien an dementen Populationen wurde bei einigen atypischen Antipsychotika ein 3-fach erhöhtes Risiko von zerebrovaskulären Nebenwirkungen beobachtet. Der Mechanismus für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko kann für andere Antipsychotika oder für andere Patientenpopulationen nicht ausgeschlossen werden. Chlorprothixen sollte bei Patienten mit Risiko für Schlaganfall nur mit Vorsicht angewendet werden.

Ältere Patienten sind besonders anfällig für orthostatische Hypotension.

### **Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz**

Die Daten zweier großer Beobachtungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz, die mit Antipsychotika behandelt wurden, ein geringfügig erhöhtes Sterbe-Risiko im Vergleich zu unbehandelten Patienten aufwiesen. Es gibt nur unzureichende Daten für eine sichere Einschätzung des exakten Risiko-Ausmaßes und der Grund für das erhöhte Risiko ist nicht bekannt.

Chlorprothixen ist nicht für die Behandlung von Verhaltensstörungen in Zusammenhang mit Demenz zugelassen.

### **Kinder und Jugendliche**

Truxal ist bei Kindern unter 3 Jahren kontraindiziert.

Chlorprothixen wird nicht für den Gebrauch in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen empfohlen. Es liegen keine ausreichenden Studien bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Chlorprothixen bei Kindern und Jugendlichen vor.

Truxal Filmtabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## **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-Arzneimittel
  - einige Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol)
  - einige Chinolon-Antibiotika (z. B. Gatifloxacin, Moxifloxacin)
- Diese Liste ist nicht vollständig 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 Arzneimittel, 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, andere 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 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: Der stimulierende Effekt des Amphetamins wird vermindert. Der antipsychotische 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 Reaktion auf die Anwendung von Gonadorelin abgeschwächt werden.

#### Hinweis

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

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### *Schwangerschaft und Stillzeit*

Chlorprothixen ist unzureichend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften geprüft (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Chlorprothixen bei Schwangeren und Stillenden vor, eine Anwendung bei dieser Patientengruppe darf daher nicht erfolgen.

Neugeborene, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika (inklusive Truxal) ausgesetzt waren, haben nach der Geburt ein Risiko für Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein können. Es wurden Fälle von Unruhe, Störungen des Muskeltonus (zu hoch oder zu niedrig), Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Schwierigkeiten beim Füttern berichtet. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen.

#### *Fertilität*

Beim Menschen wurden Nebenwirkungen, wie Hyperprolaktinämie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe, Ejakulationsstörungen und erektile Dysfunktion berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Ereignisse können einen negativen Einfluss auf die weibliche und/oder männliche Sexualfunktion und Fruchtbarkeit haben.

Wenn klinisch signifikante Hyperprolaktinämie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe oder sexuelle Funktionsstörungen auftreten sollte eine Dosisreduktion (wenn möglich) oder ein Abbruch in Betracht gezogen werden.

Die Auswirkungen sind nach Absetzen reversibel.

Mögliche Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht an Tieren untersucht.

### **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 gefährliche Tätigkeiten – zumindest während der ersten Phase der Behandlung – ganz unterbleiben. Die Entscheidung wird in jedem Einzelfall unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung getroffen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

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. 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. Parkinson-Syndrom und Akathisie treten 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 Antiparkinsonarzneimittel 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 oder Beta-Rezeptorenblockern 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 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).

Die Häufigkeiten sind der Literatur und Spontanberichten entnommen. Die Häufigkeiten werden definiert als:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Hypersensitivität, Anaphylaktische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Selten	Hyperprolaktinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme

	Gelegentlich	Verminderter Appetit, Gewichtsabnahme
	Selten	Hyperglykämie, Gestörte Glukosetoleranz
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Insomnie, Nervosität, Agi- tiertheit, Verminderte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schläfrigkeit, Verwirrtheit
	Häufig	Dystonie, Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Tardive Dyskinesie, Parkinsonismus, Konvulsionen, Akathisie
	Sehr selten	Malignes Neuroleptisches Syndrom (siehe 4.4.)
Augenerkrankungen	Häufig	Akkomodationsstörung, Abnormales Sehen
	Gelegentlich	Oculogyration
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie, Palpitationen
	Selten	Elektrokardiogramm QT- Verlängerung
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypotension
	Sehr selten	Venöse Thromboembolien
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Trockener Mund, Schweißüberproduktion, erhöhte Speichelsekretion
	Häufig	Verstopfung, Dyspepsie, Übelkeit
	Gelegentlich	Erbrechen, Diarrhoe
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Abnormale Leberfunktionstests
	Sehr selten	Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hyperhydrose
	Gelegentlich	Rash, Pruritus, Photosensi- bilitätsreaktionen, Dermatitis
Skelettmuskulatur und Bindegeweserkrankung	Häufig	Myalgie
	Gelegentlich	Muskelsteifheit
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	Gelegentlich	Blasenentleerungsstörung, Harnverhaltung
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Unbekannt	Entzugssyndrom bei Neugeborenen (siehe 4.6)
Erkrankungen der Ge- schlechtsorgane und Brustdrüse	Gelegentlich	Ejakulationsstörung, Erektile Dysfunktion
	Selten	Gynäkomastie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie, Müdigkeit

Weiters kann die Krampfschwelle erniedrigt werden.

Bei Epileptikern sollte zur Vermeidung von Anfällen die adäquate Dosis des zur Erhaltungstherapie notwendigen Antikonvulsivums aufrechterhalten werden. Wie mit anderen trizyklischen Psychopharmaka sind bei prädisponierten Patienten EEG-Veränderungen möglich.

Ein abruptes Absetzen von Chlorprothixen kann mit Entzugssymptomen einhergehen. Die häufigsten Symptome sind Nausea, Erbrechen, Anorexie, Diarrhoe, Rhinorrhoe, Schwitzen, Myalgien,

Parästhesien, Schlaflosigkeit, Unruhe, Angst und Agitiertheit. Die Patienten können auch an Schwindel, wechselnden Warm-Kaltgefühlen und Zittern leiden. Die Symptome beginnen im allgemeinen 1 bis 4 Tage nach dem Absetzen und verschwinden nach 7 bis 14 Tagen.

#### Klasseneffekte

Wie bei anderen Medikamenten, die zur therapeutischen Klasse der Antipsychotika gehören, wurden für Chlorprothixen seltene Fälle von QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien, ventrikuläres Flimmern, ventrikuläre Tachykardie, Torsade de Pointes und plötzliche Todesfälle berichtet.

Bei Antipsychotika wurden Fälle von Priapismus berichtet – mit unbekannter Häufigkeit-, einer anhaltenden, meistens schmerzhaften Erektion des Penis, die möglicherweise zu erektiler Dysfunktion führt (siehe Abschnitt 4.4).

#### 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 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 bei Überdosierung zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Herz beeinflussen beschrieben.

##### 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 Extrapiramidalstörungen 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, Antiparkinsonarzneimittel, 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 sich das EKG normalisiert hat.
- Bei Hypotonie wegen der paradoxen Verstärkung keine epinephrinartig wirkenden Kreislaufmittel, sondern norepinephrinartig wirkende Arzneimittel (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-D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Hierdurch wird die Prolaktinsekretion erhöht, eine Verminderung der Apomorphin- und Amphetaminhyperaktivität sowie eine Katalepsie und Hemmung des bedingten Fluchtreflexes 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 Denkzerfahrenheit, 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. Die maximalen Konzentrationen im Blut werden durchschnittlich nach 3 Stunden (1-4 Stunden) nach Einnahme erreicht.

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.

#### *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. Der Wirkstoff passiert die Blut-Hirnschranke und in geringer Menge die Plazentaschranke. 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<sub>tot</sub>).

#### *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 Einmaldosis 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  $\beta$ -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 Buspiron, 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.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### *Akute Toxizität*

Akute toxikologische Wirkungen von Chlorprothixen betreffen vorwiegend das zentrale Nervensystem und das Herz (siehe auch Abschnitt 4.9).

#### *Chronische Toxizität*

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Chlorprothixen am Versuchstier liegen nicht vor.

#### *Reproduktions-Toxizität*

Mögliche Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit, Geburt oder postnatale Entwicklung wurden nicht im Tierversuch geprüft.

Chlorprothixen ist bei Ratten plazentagängig.

#### *Mutagenität und Karzinogenität*

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.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Kern: Maisstärke,  
Lactose-Monohydrat,  
Copovidon,  
Glycerol (85%),  
mikrokristalline Zellulose,  
Crocarmellose-Natrium,  
Talk,  
Magnesiumstearat.  
Hülle: Opadry OY-braun (E 172, E171) RM 1030

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

*Truxal 15 mg- Filmtabletten:*

Polyethylen hoher Dichte – Mehrdosenbehältnis  
50 und 100 Filmtabletten

*Truxal 50 mg-Filmtabletten:*

Polyethylen hoher Dichte – Mehrdosenbehältnis  
50 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Lundbeck Austria GmbH  
Spaces Square One  
Leopold Ungar Platz 2  
1190 Wien  
Tel: +43 1 253 621 6033

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Truxal 15 mg- Filmtabletten:* 10.986

*Truxal 50 mg- Filmtabletten:* 10.987

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. März 1960

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

09/2020

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und Apothekenpflichtig.