

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Chlorprothixen 15 Holsten
Chlorprothixen 50 Holsten
Filmtabletten mit 15/50 mg Chlorprothixen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält:

Chlorprothixen 15 Holsten

16,73 mg Chlorprothixenhydrochlorid (entsprechend 15 mg Chlorprothixen)

Chlorprothixen 50 Holsten

55,78 mg Chlorprothixenhydrochlorid (entsprechend 50 mg Chlorprothixen)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Chlorprothixen 15 Holsten: Lactose-Monohydrat 23,33 mg/Filmtablette

Chlorprothixen 50 Holsten: Lactose-Monohydrat 77,78 mg/Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Rotbraune, runde Filmtabletten

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 Chlorprothixen 15/50 Holsten zu behandeln, da die Art der Nebenwirkungen eine Dosisbegrenzung bedingt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten sind unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einzunehmen. 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.

Bei leichten bis mittelschweren Unruhe- und Erregungszuständen werden in der Regel Tagesdosen zwischen 15-100 mg Chlorprothixen oral verabreicht.

Bei schweren Unruhe- und Erregungszuständen im Rahmen von psychotischen Erkrankungen sowie bei maniformen Erkrankungen werden in der Akutbehandlung 100-400 mg Chlorprothixen oral pro Tag verabreicht (in Einzelfällen auch mehr), in der Erhaltungstherapie 30-200 mg.

Die erste Gabe erfolgt am besten gegen Abend.

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

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

Kinder und Jugendliche

Aufgrund des Fehlens qualitativ hochwertiger, kontrollierter Studien wird Chlorprothixen nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren empfohlen.

Dosierung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten, insbesondere bei solchen mit Hirnleistungsstörungen, ist die therapeutische Ansprechbarkeit erhöht, so dass im Allgemeinen niedrigere Dosen erforderlich sind. Beginn mit 2-3mal 15 mg Chlorprothixen pro Tag oral. Ältere Patienten können bereits bei niedrigen Dosierungen extrapyramidale Nebenwirkungen entwickeln. Die Häufigkeit von Spätdyskinesien ist erhöht. Auch die sedierende Wirkung und der anticholinerge Effekt sind bei älteren Patienten stärker ausgeprägt. Hypotonien können häufiger auftreten. Es werden Tagesdosen empfohlen, die 90 mg Chlorprothixen oral nicht überschreiten.

Hinweis

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Lithium und Chlorprothixen 15/50 Holsten sollten beide Arzneimittel so niedrig wie möglich dosiert werden.

Dauer der Anwendung

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.

Nach einer längerfristigen Therapie muss der Abbau der Dosis in sehr kleinen Schritten über einen großen Zeitraum hinweg erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Chlorprothixen 15/50 Holsten darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Thioxanthene oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- komatösen Zuständen
- Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Chlorprothixen 15/50 Holsten darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- akuten Intoxikationen durch Alkohol, Opioide, Hypnotika oder zentraldämpfende Psychopharmaka
- Leberinsuffizienz
- Niereninsuffizienz
- Phäochromozytom
- kardialer Vorschädigung
- prolaktinabhängigen Tumoren, z. B. Mamma-Tumoren
- schwerer Hypotonie bzw. orthostatischer Dysregulation
- Parkinson-Syndrom
- depressiven Erkrankungen
- Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
- anamnestisch bekanntem malignem Neuroleptika-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8)
- hirnorganischen Erkrankungen
- Epilepsie
- Hyperthyreose
- Hypokaliämie
- Bradykardie
- angeborenem langen QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien)
- Glaukom, Miktionsstörungen, Harnretention, Pylorusstenose, Ileus und Prostatahyperplasie
- Demenz-Erkrankungen
- bestehenden oder erworbenen Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE).

Kinder und Jugendliche

Chlorprothixen wird nicht für den Gebrauch bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen empfoh-

len. Es liegen keine ausreichenden Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Chlorprothixen bei Kindern und Jugendlichen vor.

Hinweise

Vor einer Behandlung mit Chlorprothixen 15/50 Holsten ist das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Thrombozytenzahl) zu kontrollieren. Bei pathologischen Blutwerten darf eine Behandlung mit Chlorprothixen 15/50 Holsten 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 Chlorprothixen 15/50 Holsten behandelt werden.

Bei Stammganglienerkrankungen (z. B. beim Morbus Parkinson) sollte Chlorprothixen 15/50 Holsten nur in Ausnahmefällen angewendet werden; bei Verschlechterung der Symptomatik ist die Therapie abubrechen.

Chlorprothixen 15/50 Holsten sollte nicht bei schweren depressiven Erkrankungen eingesetzt werden. Bei gleichzeitiger Depression und Psychose sollte Chlorprothixen 15/50 Holsten mit einem Antidepressivum kombiniert werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Da Thyroxin die Nebenwirkungsrate von Chlorprothixen 15/50 Holsten steigern kann, sollten Patienten mit Hyperthyreose nur bei gleichzeitiger adäquater thyreostatischer Therapie mit Chlorprothixen 15/50 Holsten behandelt werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Chlorprothixen 15/50 Holsten nicht einnehmen.

Bei Patienten mit organischen Hirnschäden, arteriosklerotischen Hirngefäßerkrankungen und endogener Depression ist bei einer Therapie mit Chlorprothixen 15/50 Holsten besondere Vorsicht geboten.

Bei älteren Patienten und Patienten mit Vorschädigung des Herzens können Störungen der Erregungsleitung und Erregungsrückbildung auftreten. Eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion (EKG, QT-Intervall) wird empfohlen. Eine bestehende

Hypokaliämie ist vor Behandlungsbeginn auszugleichen.

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 prolaktinabhängig 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.

Antipsychotika erhöhen die 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.

Chlorprothixen 15/50 Holsten ist nicht zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenz-Erkrankungen zusammenhängen, zugelassen.

Antipsychotika erhöhen das 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 die-

ser Risikoerhöhung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt. Chlorprothixen 15/50 Holsten sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Antipsychotika erhöhen das 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 Chlorprothixen 15/50 Holsten identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Es wurde berichtet, dass Antipsychotika mit α -adrenerger hemmender Wirkung Priapismus hervorrufen können. Es ist möglich, dass auch Chlorprothixen diese Eigenschaft besitzt. Bei schwerem Priapismus kann ärztliches Eingreifen erforderlich sein. Die Patienten sind darüber zu informieren, dass sie bei Anzeichen und Symptomen von Priapismus sofort medizinische Hilfe in Anspruch nehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Chlorprothixen 15/50 Holsten kann zu einer Verstärkung der Alkoholwirkung und zu einer Blutdrucksenkung führen.

Bei kombinierter Anwendung mit zentraldämpfenden Arzneimitteln (Schlafmittel, Schmerzmittel, 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 Chlorprothixen 15/50 Holsten verstärkt werden.

Die gleichzeitige Gabe von trizyklischen Antidepressiva und Chlorprothixen 15/50 Holsten führt zu einem Anstieg der Antidepressiva-Plasmaspiegel. Es ist nicht bekannt, ob dies zu einer bedeutsamen Änderung der Wirkung des Antidepressivums führt. Eine erhöhte Toxizität des Antidepressivums (anticholinerge Effekte, kardiovaskuläre Toxizität, Absenken der Krampfschwelle) ist denkbar.

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 und Chinidin, in geringerem Maße Buspiron, Sertralin oder Citalopram), können die Chlorprothixen-Plasmaspiegel erhöhen. Daraus kann sich die Notwendigkeit zur Dosisreduktion von Chlorprothixen 15/50 Holsten 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 Wirkung 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 wird abgeschwächt.

Die Wirkung von blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Gabe von Chlorprothixen 15/50 Holsten verstärkt werden. In der Kombination mit Methyldopa können sich verstärkte zentralnervöse Effekte ergeben.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium kann es selten zu neurotoxischen Symptomen mit Bewusstseinsstörungen und Körpertemperaturerhöhung kommen. Außerdem kann die gleichzeitige Einnahme von Lithium zu EEG-Veränderungen, vermehrten extrapyramidal-motorischen Störungen sowie Müdigkeit, Zittern und Mundtrockenheit führen.

Es ist noch nicht geklärt, ob es sich hier um ein einheitliches Krankheitsbild handelt oder ob die Symptome auf ein malignes neuroleptisches Syndrom und/oder Lithium-Neuro-

toxizität zurückzuführen sind. Trotzdem sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithium und Chlorprothixen 15/50 Holsten behandelt werden, beim Auftreten von Neurotoxizität die Medikation sofort beendet werden.

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

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Chlorprothixen 15/50 Holsten 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 Chlorprothixen 15/50 Holsten kann es zu einer Verstärkung der extrapyramidal-motorischen Wirkungen kommen.

Unter der Therapie mit Chlorprothixen 15/50 Holsten ist die Wirkung von Disulfiram bei gleichzeitigem Alkoholgenuß abgeschwächt.

Aufgrund von Wechselwirkungen mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln ist bei einer gleichzeitig durchgeführten Antikoagulanzen-Therapie 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 Phenolketonurietests verfälscht sein (falsch-positives Ergebnis).

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel, Antihistaminika, trizyklische Antidepressiva oder andere Neuroleptika), zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika) oder die Plasmakonzentration von Chlorprothixen erhöhen können (z. B. CYP2D6-Hemmer), ist zu vermeiden.

Hinweis:

Der Patient sollte aufgefordert werden, ohne Wissen des behandelnden Arztes neben Chlorprothixen 15/50 Holsten keine anderen Arzneimittel - auch keine freiverkäuflichen Arzneimittel - einzunehmen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Chlorprothixen 15/50 Holsten ist unzureichend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften geprüft. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung bei Schwangeren und Stillenden vor, eine Anwendung bei diesen Patientengruppen darf daher nicht erfolgen.

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 zu Grunde gelegt:

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 ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Im unteren Dosierungsbereich (15-30 mg täglich) sind Nebenwirkungen durch Chlorprothixen vergleichsweise

se selten, gering ausgeprägt und vorübergehend. Bei höheren Dosen treten manche Nebenwirkungen häufiger auf. Neurologische Symptome sind dabei vorherrschend.

Extrapyramidalmotorische Symptome:

Bei der Behandlung nicht-psychotischer Unruhe- oder Erregungszustände mit niedrigen Dosen kommt es gelegentlich, bei der Behandlung psychotischer Unruhe- oder Erregungszustände in höheren Dosen häufig - vor allem in den ersten Tagen und Wochen - zu Frühdyskinesien.

Parkinson-Syndrom und Akathisie treten im Allgemeinen weniger früh auf. 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 Antiparkinson-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 Chlorprothixen 15/50 Holsten weiterzuführen. Auf den möglichen Anstieg des Augeninnendrucks bei gleichzeitigem Verabreichen von Chlorprothixen 15/50 Holsten 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 selten 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.

Auf erste dyskinetische Anzeichen, vorwiegend im lingualen und digitalen Bereich, ist unbedingt zu achten und die Beendigung der Neuroleptikatherapie in Erwägung zu ziehen. Bei langandauernder Behandlung mit Chlorprothixen 15/50 Holsten können Spätdyskinesien maskiert wer-

den und dann erst nach Beendigung der Behandlung in Erscheinung treten. Siehe auch 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.

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.

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 und eine reflektorische Beschleunigung der Herzfrequenz auf.

Häufig kann es zu Störungen der Erregungsausbreitung und -rückbildung am Herzen kommen.

Chlorprothixen kann das QT-Intervall im EKG verlängern, wobei, insbesondere beim Vorliegen weiterer Risikofaktoren, auch Torsade de pointes nicht ausgeschlossen werden können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Gastrointestinaltrakt:

Gelegentlich wurde über Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und andere Verdauungsstörungen, Appetitverlust und Sodbrennen berichtet. Selten kann es zu einer lebensbedrohlichen Darmlähmung kommen.

Leber- und Gallenwege:

Häufig kann es zu passageren Erhöhungen der Leberenzymaktivitäten kommen, sehr selten zu Cholestase.

Vegetatives Nervensystem:

Sehr häufig kann es bei hoher Dosierung zu vegetativen Symptomen kommen, wie Störungen der Speichelsekretion, vermindertem Schwitzen,

Obstipation, Miktionsstörungen und Sprechstörungen. Häufig kommt es zu Mundtrockenheit.

Gelegentlich kann es zu Akkommodationsstörungen, Gefühl der verstopften Nase, Erhöhung des Augeninnendrucks kommen.

Peripheres Nervensystem:

Unter der Behandlung mit Chlorprothixen - vor allem bei einer Langzeittherapie - können Polyneuropathien auftreten.

Endokriniem:

Sehr häufig kommt es zu Gewichtszunahme. Vereinzelt können Menstruationsstörungen, Galaktorrhoe, Gynäkomastie und sexuelle Funktionsstörungen auftreten, ferner Störungen des Zuckerhaushaltes und des Salz-/Wasserhaushaltes (Schwartz-Bartter-Syndrom).

Blut und Blutgefäße:

Wie bei anderen trizyklischen Neuroleptika kann auch bei der Anwendung von Chlorprothixen 15/50 Holsten vor allem in den ersten Behandlungswochen das Auftreten einer Leukopenie oder Agranulozytose nicht ausgeschlossen werden. Blutbildungsstörungen in Form von Thrombopenie, Eosinophilie und Panzytopenie, können sehr selten vorkommen.

Sehr selten kann es zur Ausbildung von Bein- und Beckenvenenthrombosen kommen.

Nicht bekannt ist die Häufigkeit des Auftretens von Thromboembolien (einschließlich Fälle von Lungenembolie und Fälle von tiefer Venenthrombose).

Augen:

Gelegentlich kommt es zu Pigmenteinlagerungen in Kornea und Linse.

Überempfindlichkeitsreaktionen:

Gelegentlich können allergische Hautreaktionen wie Hautrötung, Exanthem, allergische Reaktion auf Sonnenlicht und Juckreiz auftreten.

Klasseneffekte:

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

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 durchzu-

führen, sondern sofort seinen behandelnden Arzt aufzusuchen.

Blutbild, Nieren- und Leberfunktion sowie die Kreislauftsituation (einschl. 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 Neuroleptikum-Gabe lebensbedrohliche Konsequenzen haben kann, ist die Differentialdiagnose von entscheidender Bedeutung (Medikamenten-anamnese, Prüfung auf Rigor, Fieber sowie CK-Anstieg im Blut oder Harn).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

a) Symptome der Überdosierung

- 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

b) Therapie der Überdosierung

Die Therapie erfolgt symptomatisch und unterstützend, orientiert an den allgemeinen Prinzipien der Vorgehensweise bei Überdosierungen, mit folgenden Besonderheiten:

- 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 Antiparkinsonmedikation 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, ggf. mit Eisbädern, behandelt werden.
- Anticholinerge Symptome lassen sich ggf. durch die Gabe von Physostigminsalicat (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: Antipsychotika - Thioxanthen-Derivate

ATC-Code: N05AF03

Chlorprothixen ist ein Neuroleptikum aus der Reihe der Thioxanthe. Wie im Tierversuch gezeigt wurde, ruft

Chlorprothixen eine Blockade der Dopaminrezeptoren (D1 und D2) hervor und verringert dadurch die Wirkung von Dopamin als Überträger-substanz. Die dopaminantagonistische Wirkung des niedrigpotenten Neuroleptikums ist mittelgradig. Antiserotonerge und antihistaminerge Wirkungen sind relativ stark ausgeprägt. Anticholinerge und α_1 -adrenerge Wirkungen sind gering ausgeprägt.

Im Vordergrund des klinischen Wirkprofils steht die sedierende Wirkung. In höheren Dosen hat Chlorprothixen außerdem antipsychotische Wirkungen (Reduktion von Wahn, Halluzinationen, Ich- und Denkstörungen, Dämpfung psychomotorischer und katatonen Erregung, affektiver Spannung sowie manischer Verstimmung und Antriebssteigerung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Chlorprothixen wird nach oraler Gabe rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden bei oraler Verabreichung nach 2,4 (1 - 4) Stunden gemessen. Wegen des hohen First-pass-Effektes beträgt die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe 12 (5 - 32) %. Therapeutische Plasmaspiegel werden im allgemeinen zwischen 0,04 und 0,3 $\mu\text{g/mL}$ (127 - 950 nmol/L) angenommen.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 15,5 l/kg KG. Chlorprothixen überwindet die Blut-Hirn-Schranke. Die Plasmaproteinbindung beträgt 99 %.

Metabolismus

Hauptabbauweg ist die Sulphoxidation mit N-De-methylierung der Seitenkette. In geringem Maße findet eine Ring-Hydroxylation und N-Oxidation statt. Die Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Chlorprothixen wird in der Galle gefunden, als Hinweis für eine enterohepatische Zirkulation.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt nach oraler Gabe ca. 15 (3 - 29) Stunden. Die durchschnittliche systemische Clearance beträgt 1,2 l/min. Chlorprothixen wird durch Faeces und Urin ausgeschieden.

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential und Reproduktionstoxizität

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

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (pflanzlich), Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E 171), Macrogol 6000, mikrokristalline Cellulose, Cellulosepulver, Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 20 Filmtabletten
Originalpackung mit 50 Filmtabletten
Originalpackung mit 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31-35
D-60528 Frankfurt am Main

8. Zulassungsnummern

Chlorprothixen 15 Holsten
6911581.00.00
Chlorprothixen 50 Holsten
6911581.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

25.02.2005

10. Stand der Information

Oktober 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig