

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Chlorprothixen 15 Holsten
Jede Filmtablette enthält 16,73 mg Chlorprothixenhydrochlorid (entsprechend 15 mg Chlorprothixen)

Chlorprothixen 50 Holsten
Jede Filmtablette enthält 55,78 mg Chlorprothixenhydrochlorid (entsprechend 50 mg Chlorprothixen)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Chlorprothixen 15 Holsten
Jede Filmtablette enthält 22,16 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Chlorprothixen 50 Holsten
Jede Filmtablette enthält 73,89 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

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 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

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.

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

Chlorprothixen Holsten wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren empfohlen.

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

Kinder entwickeln bereits bei niedrigen Dosierungen Störungen des Bewegungsablaufs.

Bei Kindern unter 3 Jahren ist Chlorprothixen Holsten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 2–3mal 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.

Die Filmtabletten 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 Chlorprothixen Holsten 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 (QTc 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)
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Kinder unter 3 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Chlorprothixen Holsten 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 malignem 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 hirnorga-

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

Chlorprothixen 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. Chlorprothixen 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 Chlorprothixen identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden. Anfälle von akutem Glaukom aufgrund einer Pupillenerweiterung können bei entsprechend disponierten Patienten auftreten.

Ältere Patienten sind besonders anfällig für orthostatische Hypotonie.

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

Es wurde berichtet, dass Antipsychotika 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.

Kinder und Jugendliche

Chlorprothixen Holsten 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.

Bei Kindern unter 3 Jahren ist Chlorprothixen Holsten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hinweise

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

Bei Stammganglienerkrankungen (z. B. beim Morbus Parkinson) sollte Chlorprothixen Holsten nur in Ausnahmefällen angewendet werden; bei Verschlechterung der Symptomatik ist die Therapie abzubrechen. Chlorprothixen Holsten sollte nicht bei schweren depressiven Erkrankungen eingesetzt werden. Bei gleichzeitiger Depression und Psychose sollte Chlorprothixen Holsten mit einem Antidepressivum kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Bei Patienten mit organischen Hirnschäden, arteriosklerotischen Hirngefäßerkrankungen und endogener Depression ist bei einer Therapie mit Chlorprothixen Holsten 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 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.

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.

Chlorprothixen 15/50 Holsten enthält Lactose.

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

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 Chlorprothixen Holsten kann zu einer Verstärkung der Alkoholwirkung und zu einer Blutdrucksenkung führen.

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

Eine durch Polypeptid-Antibiotika (z. B. Colestin, Polymyxin B, Teico-

planin, Vancomycin) hervorgerufene Atemdepression kann durch Chlorprothixen Holsten verstärkt werden.

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

Stimulanzen 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 und ähnlich wirkenden Verbindungen wird abgeschwächt.

Die Wirkung von blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Gabe von Chlorprothixen 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.

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 Antihelmintika kann es zu einer Verstärkung der extrapyramidalmotorischen Wirkungen kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Chlorprothixen Holsten und Arzneimitteln, die eine anticholinerge Wirkung besitzen (wie z.B. Biperiden, Atropin, Benzatropin, 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 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 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

Phenylketonurietests verfälscht sein (falsch-positives Ergebnis).

Hinweis

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Chlorprothixen ist unzureichend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften geprüft. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung 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 Chlorprothixen) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptomen 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 vermindertes APGAR-Wert kann auftreten.

Fertilität

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

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

Die Nebenwirkungen sind nach Absetzen reversibel.

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährliche 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

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. Parkinson-Syndrom und Akathisie treten gelegentlich und im Allgemeinen weniger früh auf. Kinder entwickeln bereits bei niedrigen Dosierungen extrapyramidale Störungen.

Beim Auftreten von Dyskinesien oder Parkinsonismus 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 Chlorprothixen Holsten weiterzuführen. Auf den möglichen Anstieg des Augeninnendrucks bei gleichzeitigem Verabreichen von Chlorprothixen 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 (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 Dyskinesien 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. Antiparkinson-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 Chlorprothixen Holsten 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 Ent-

gleisung 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 Medikaments
- 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)

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Auflistung der Nebenwirkungen: Siehe Tabelle auf den folgenden Seiten

Absetzsymptome

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

Klasseneffekte

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

| | |
|---|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | |
| Selten: | Leukopenie, Agranulozytose, Neutropenie, Thrompozytopenie |
| Sehr selten: | Eosinophilie, Panzytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems | |
| Selten: | anaphylaktische Reaktion, unangemessene antidiuretische Hormonsekretion (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, SIADH, Schwartz-Bartter-Syndrom) |
| Endokrine Erkrankungen | |
| Selten: | Hyperprolaktinämie |
| Stoffwechsel -und Ernährungstörungen | |
| Sehr häufig | Gewicht erhöht |
| Häufig: | Appetitsteigerung |
| Gelegentlich: | Appetit vermindert, Gewicht erniedrigt |
| Selten: | verminderte Glucosetoleranz, Hyperglykämie |
| Psychiatrische Erkrankungen | |
| Häufig: | Nervosität, Agitiertheit, Libido vermindert |
| Gelegentlich: | depressive Verstimmung (insbesondere bei Langzeittherapie), Lethargie, Delirium (insbesondere unter Kombination mit anticholinerg wirkenden Substanzen), Störungen der Temperaturregulation, Sprach- und Schlafstörung, Erinnerungsvermögen eingeschränkt |
| Erkrankung des Nervensystems | |
| Sehr häufig: | Neurologischer Untersuchungsbefund anormal, Somnolenz, Schwindelgefühl, Verwirrtheit (bei zerebraler Vorschädigung), und Sprachstörungen (bei hoher Dosierung) |
| Häufig: | Kopfschmerzen |
| Gelegentlich: | Parkinsonismus, Akathisie, tardive Dyskinesie und Krampfanfälle |
| Sehr selten: | Polyneuropathie, Malignes Neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) |
| Augenerkrankungen | |
| Häufig: | Akkomodationsstörungen, Sehverschlechterung |
| Gelegentlich: | Hornhautablagerung, Augeninnendruck erhöht, Blickkrampf, Okulogyration (kreisenden Bewegungen des Auges) |
| Herzerkrankungen | |
| Kardiovaskuläre Komplikationen können insbesondere bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, zu Beginn der Behandlung und bei höheren Dosen auftreten. | |
| Sehr häufig: | Tachykardie |
| Häufig: | Palpitationen, Störungen der Erregungsausbreitung und -rückbildung am Herzen |
| Selten: | QT verlängert, ventrikuläre Arrhythmien, Kammerflimmern, Tachykardie ventrikulär, Torsades de Pointes, Herzstillstand, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4) |
| Gefäßerkrankungen | |
| Sehr häufig: | Hypotonie, orthostatische Intoleranz |
| Gelegentlich | Hitzewallungen |
| Sehr selten: | Bein- und Beckenvenenthrombosen |
| Nicht bekannt: | Embolie (einschließlich Fälle von Lungenembolie und tiefer Venenthrombose) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | |
| Gelegentlich: | Nasenverstopfung |
| Selten: | Dyspnoe |

| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
|---|--|
| Sehr häufig: | Speichel verändert (Hypersalivation oder Mundtrockenheit), Obstipation |
| Häufig: | Dyspepsie, Übelkeit |
| Gelegentlich: | Erbrechen, Diarrhoe, Sodbrennen |
| Selten: | lebensbedrohlicher Ileus |
| Leber- und Gallenerkrankungen | |
| Häufig: | Leberfunktionstests anomal |
| Sehr selten: | Cholestase, Ikterus, Lebererkrankung |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| Sehr häufig: | Hypohidrose |
| Häufig: | Hyperhidrose |
| Gelegentlich: | Dermatitis, Dermatitis allergisch (Hautreaktionen wie Hautrötung, Exanthem, Photosensibilität, Pruritus) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | |
| Häufig: | Myalgie |
| Gelegentlich: | Muskelrigidität |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | |
| Sehr häufig: | Störungen bei der Entleerung der Harnblase |
| Gelegentlich: | Harnverhaltung |
| Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen | |
| Nicht bekannt: | Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6.) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | |
| Gelegentlich: | Erektionsstörung, Ejakulationsstörung |
| Selten: | Gynäkomastie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe, menstruelle Erkrankung |
| Sehr selten: | sexuelle Funktionsstörungen |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Sehr häufig: | Ermüdigung |
| Häufig: | Asthenie |

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 (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 fehldiagnostiziert wird. Da hier eine erneute Neuroleptikum-Gabe lebensbedrohliche Konsequenzen haben kann, ist die Differentialdiagnose von entscheidender Bedeutung (Medikamentenanamnese, Prüfung auf Rigor, Fieber sowie CK-Anstieg im Blut oder Harn).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

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

a) Symptome der Intoxikation

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

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

b) Therapie von Intoxikationen

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

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

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

Folgende Besonderheiten sind zu beachten:

- Analeptika sind kontraindiziert, da infolge der Senkung der Krampfschwelle durch Chlorprothixen eine Neigung zu zerebralen Krampfanfällen besteht.
- Bei schweren extrapyramidalen Symptomen Antiparkinsonmittel, z. B. Biperiden i. v.; u. U. kann es erforderlich sein, die 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 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: Antipsychotika – Thioxanthen-Derivat
ATC-Code: N05AF03

Chlorprothixen ist eine psychotrope Substanz aus der Reihe der Thioxanthe 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 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

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 µg/mL (127–950 nmol/L) angenommen.

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 $0,97-1,48\text{ l/min}$ 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 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 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

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.

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

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
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

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

März 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig