

Truxal 15 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 15 mg Chlorprothixenhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile:

1 Tablette enthält 57,8 mg Lactose-Monohydrat.

Die 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

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

Hinweis:

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

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

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

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

Für Erwachsene gelten im Allgemeinen folgende Tagesdosen

Truxal® 15mg-Filmtabletten:

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

Truxal® 50mg-Filmtabletten:

Bei den leicht- bis mittelschweren Unruhe- und Erregungszuständen werden in der Regel Tagesdosen zwischen 15 bis 100 mg (1 – 2 Truxal® 50mg-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® 50mg-Filmtabletten) oral pro Tag verabreicht (in Einzelfällen auch mehr), in der Erhaltungstherapie 30 bis 200 mg (1 – 4 Truxal® 50mg-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 bis 18 Jahre

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

Kinder ab 3 Jahren

Truxal 15 mg-Filmtabletten:

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

Kinder entwickeln bereits bei niedrigen Dosierungen Störungen des Bewegungsablaufes.

Truxal 15 mg-Filmtabletten sind nicht teilbar, weshalb pädiatrische Patienten, die diese Dosierung mit einer 15 mg Filmtablette nicht erzielen können, auf eine geeignetere Darreichungsform umsteigen sollen.

Truxal® 50mg-Filmtabletten:

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

Kinder unter 3 Jahren

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

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 4.4.

Hinweis

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

Art und Dauer der Anwendung

Die erste Gabe erfolgt am besten gegen Abend.

Truxal® 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 Chlorprothixen, andere Thioxanthene oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Kreislaufkollaps, Bewusstseinstörungen verschiedener Ursache (z.B. akute Intoxikationen durch Alkohol, Barbiturate, Opiode, Hypnotika oder zentraldämpfende Psychopharmaka), komatöse Zustände.
- Wie andere Neuroleptika auch, kann Chlorprothixen eine QT-Verlängerung hervorrufen. Dauerhaft verlängerte QT-Intervalle können das Risiko gefährlicher Arrhythmien erhöhen.

Deshalb ist Truxal kontraindiziert bei Patienten mit klinisch signifikanten Herz-Kreislauf-Störungen (z.B. signifikante Bradykardie [<50 Schläge pro Minute] in der Vorgeschichte, unmittelbar zurückliegendem akuten Herzinfarkt, nicht-kompensierter Herzinsuffizienz, Herzhypertrophie, Arrhythmien, die mit Antiarrhythmika der Klassen IA oder III behandelt werden) sowie bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien oder Torsades de Pointes in der Vorgeschichte.

- bekannte, unbehandelte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie
- angeborenes langes QT-Syndrom oder bekannte sekundäre QT-Intervall-Verlängerung (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)
- 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)

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.

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 fehlagnostiziert 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. beim Morbus Parkinson) sollte Truxal® nur in Ausnahmefällen angewendet werden; bei Verschlechterung der Symptomatik ist die Therapie abzubrechen.

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

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

Venöse Thromboembolien (VTE)

Es wurden Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) mit Antipsychotika berichtet.

Insomeren 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.

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 nicht ausgeschlossen werden oder für andere Patientenpopulationen. 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 die mit Antipsychotika behandelt wurden, ein geringfügig erhöhtes Sterberisiko 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.

Lactose – Warnhinweis

Truxal® 15/50 mg-Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten Truxal® 15/50 mg-Filmtabletten 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 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, anderen Psychopharmaka, Antihistaminika) kann es zu verstärkter Sedierung oder Atemdepression kommen.

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

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

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

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

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

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

Epinephrin: Paradoxe Hypotension, Tachykardie.

Phenylephrin: Abschwächung der Phenylephrin-Wirkung.

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

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

Die Wirkung von blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Gabe von Truxal® verstärkt werden.

In der Kombination mit Methyl dopa können sich verstärkte zentralnervöse Effekte ergeben.

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

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

Bei kombinierter Anwendung von Neuroleptika und anderen Dopaminantagonisten (z.B. Metoclopramid) oder mit piperazinhaltigen Anthelminthika 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-intoxizierten 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 freiverkäuflichen Arzneimittel – einzunehmen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

Neugeborene, die während des dritten 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.

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 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 Antiparkinsonmittel erforderlich. Diese Medikation sollte jedoch nur im Bedarfsfall und nicht routinemäßig durchgeführt werden. Falls eine anticholinerge Medikation erforderlich ist, deren Exkretion schneller erfolgt als diejenige von Chlorprothixen, kann es zur Vermeidung des Auftretens oder der Verschlechterung extrapyramidalmotorischer Symptome notwendig sein, diese Antiparkinson-Medikation auch nach dem Absetzen von Truxal[®] weiterzuführen. Auf den möglichen Anstieg des Augeninnendrucks bei gleichzeitigem Verabreichen von Truxal[®] und anticholinergen Medikamenten inklusive Antiparkinson-Medikamenten ist zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Die Behandlung der Akathisie ist schwierig; zunächst kann eine Dosisreduktion versucht werden, bei Erfolglosigkeit kann ein Therapieversuch mit Sedativa, Hypnotika 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 (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100), selten (≥1/10000 bis <1/1000), sehr selten (<1/10000) oder nicht bekannt (aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie, Palpitationen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Elektrokardiogramm QT-Verlängerung
	Selten	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Agranulozytose
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schläfrigkeit, Verwirrtheit
	Häufig	Dystonie, Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Tardive Dyskinesie, Parkinsonismus, Konvulsionen, Akathisie
	Sehr selten	Malignes Neuroleptisches Syndrom (siehe 4.4)
	Häufig	Akkommodationsstörung, Abnormales Sehen,
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Oculogyration
	Selten	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt	Sehr häufig	Trockener Mund, Schweißüberproduktion, erhöhte Speichelsekretion
	Häufig	Verstopfung, Dyspepsie, Übelkeit
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	Gelegentlich	Erbrechen, Diarrhoe
	Gelegentlich	Blasentleerungsstörung, Harnverhaltung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hyperhydrose
	Gelegentlich	Rash, Pruritus, Photosensibilitätsreaktionen, Dermatitis
Skelettmuskulatur und Bindegewebserkrankungen	Häufig	Myalgie
	Gelegentlich	Muskelsteifheit
Endokrine Erkrankungen	Selten	Hyperprolaktinämie
	Häufig	Gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Verminderter Appetit, Gewichtsabnahme
	Selten	Hyperglykämie, Gestörte Glukosetoleranz
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypotension
	Sehr selten	Venöse Thromboembolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie, Müdigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Hypersensitivität, Anaphylaktische Reaktionen
	Gelegentlich	Abnormale Leberfunktionstests
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Gelbsucht
	Gelegentlich	Ejakulationsstörung, Erektile Dysfunktion
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse	Gelegentlich	

	Selten	Gynäkomastie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Insomnie, Nervosität, Agitiertheit, Verminderte Libido
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Unbekannt	Entzugssyndrom bei Neugeborenen (siehe 4.6)

Weiters kann die Krampfschwelle erniedrigt werden.

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

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.

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.

4.9 Überdosierung

Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

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

a) Symptome der Intoxikation

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

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

b) Therapie von Intoxikationen

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

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

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

Folgende Besonderheiten sind zu beachten:

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Neuroleptikum, Thioxanderivat,

ATC-Code: N05AF03

Chlorprothixen ist eine psychotrope Substanz aus der Reihe der 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 Fluchreflexes bewirkt und die Körpertemperatur gesenkt. Außerdem wirkt Chlorprothixen antagonistisch auf alphaadrenerge, cholinerge und serotonerge sowie in geringem Ausmaß auf histaminerge Rezeptoren. Bei chronischer Gabe kann es zu einer Erhöhung der postsynaptischen Dopaminrezeptordichte in bestimmten Regionen kommen. Für verschiedene Teilwirkungen ist Toleranzentwicklung beobachtet worden.

Das klinische Wirkprofil ist charakterisiert durch stark sedierende Wirkungen.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Nach intravenöser Applikation von Chlorprothixen (30 mg) lässt sich der Verlauf der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve mittels eines offenen Zweikompartiment-Modells 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.

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_{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 ± 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 Fäces 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 ± 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.

Bioverfügbarkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

strukturverwandte Phenothiazine mit vergleichbarer Wirkung eine erhöhte Inzidenz von Mammatumoren hervorrufen. Mammatumoren können eine Folge erhöhter Prolaktinkonzentration im Blutplasma sein. Chlorprothixen ruft auch beim Menschen eine Hyperprolaktinämie hervor. Es liegen keine adäquaten Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität vor. Chlorprothixen ist bei Ratten plazentagängig

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern: Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Copovidon, Glycerol (85%), mikrokristalline Zellulose, Crocarmellose sodium, 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

Nicht über 25° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Truxal 15 mg-Filmtabletten:

Polyethylen hoher Dichte – Container

50 und 100 Filmtabletten.

Truxal 50 mg-Filmtabletten:

Polyethylen hoher Dichte – Container

50 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung: Lundbeck Austria, Wien.

8. Zulassungsnummer: 10.986

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 10. März 1960 / 6. August 2010.

10. Stand der Information: Dezember 2011.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig.

PKZ: 50 ST (EKO: G) [6.00]