

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Truxal 15 mg, tablett, filmdrasjert
Truxal 25 mg, tablett, filmdrasjert
Truxal 50 mg, tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Klorprotiksenhydroklorid 15 mg, 25 mg og 50 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt: Laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

15 mg: Rund, bikonveks, mørk brun, filmdrasjert tablett.

25 mg: Rund, bikonveks, mørk brun, filmdrasjert tablett.

50 mg: Oval, bikonveks, mørk brun, filmdrasjert tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Adjuvans ved psykiske lidelser preget av langvarig/vedvarende angstfølelse. Adjuvans ved behandling av abstinenssymptomer ved alkohol- og annen rusmiddelavhengighet. Akutte og kroniske psykoser. Søvnforstyrrelser ved psykiske lidelser.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering:

Doseres individuelt og tilpasses den kliniske tilstanden. Ved langvarig behandling må dosen ikke være høyere enn strengt tatt nødvendig.

Adjuvans ved psykiske lidelser preget av langvarig/vedvarende angstfølelse: 15 mg + 15 mg + 30 mg eller mer daglig.

Adjuvans ved behandling av abstinenssymptomer ved alkohol- og annen rusmiddelavhengighet: 25 mg 3-4 ganger daglig.

Akutte og kroniske psykoser: **Voksne:** 30-150 mg eller mer peroralt 3 ganger daglig.
Vedlikeholdsdose vanligvis 100-200 mg daglig.

Søvnforstyrrelser: 15-25 mg eller mer ca. 1 time før sengetid.

Eldre: Forsiktighet utvises (se pkt. 4.4). Individuell dosering i området 15-90 mg daglig.

Barn og unge < 18 år: Klorprotiksen anbefales ikke brukt til barn og ungdom under 18 år pga. mangel på gode nok data på sikkerhet og effekt.

4.3 Kontraindikasjoner

Bevisstløshet. Redusert bevissthet forårsaket av medikament- eller rusmiddelintoksikasjon. Sirkulatorisk kollaps. Malignt nevroleptikasyndrom. Kjent overfølsomhet for virkestoffet, andre tioxantener eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Som for andre antipsykotika kan klorprotiksen gi QT-forlengelse. Vedvarende forlenget QT intervall kan øke risikoen for alvorlige arytmier. Truxal er kontraindisert hos pasienter med hjerte-karsykdommer (f.eks.betydelig bradykardi (< 50 slag /minutt), nylig akutt hjerteinfarkt, ukompensert hjertesvikt, hjertehypertrofi, arytmier behandlet med klasse IA og III antiarytmika) og hos pasienter med ventrikulære arytmier eller Torsades de Pointes.

Klorprotiksen er kontraindisert hos pasienter med kjent ukorrigert hypokalemi eller kjent ukorrigert hypomagnesemi.

Klorprotiksen er kontraindisert hos pasienter med medfødt langt QT-syndrom, eller hos pasienter med kjent ervervet QT- forlengelse (QTc over 450 msek hos menn og 470 msek hos kvinner).

Klorprotiksen er kontraindisert hos pasienter som bruker legemidler som gir en betydelig QT-forlengelse (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Muligheten for utvikling av malignt neuroleptikasyndrom (hypertermi, muskelrigiditet, endret bevissthet, pulsøkning og endring i blodtrykk) er til stede ved behandling med et hvert neuroleptikum. Risikoen er muligens større med mer potente midler. Pasienter med organisk hjerneskade, mental retardasjon, opiat- og alkoholmisbruk er overrepresentert blant fatale tilfeller (se pkt 4.3).

Behandling: Antipsykotisk behandling bør straks seponeres, og nøye overvåkning hvor det kan gis intensiv symptomatisk behandling bør institueres. Dantrolen og bromokriptin kan ha effekt. Symptomene kan vedvare i mer enn en uke etter behandling med orale neuroleptika, og enda lenger ved bruk av depotformuleringer.

I randomiserte placebokontrollerte kliniske studier er det sett 3 ganger økt risiko for cerebrovaskulære bivirkninger hos demente pasienter som brukte atypiske antipsykotika. Virkningsmekanismen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientgrupper. Klorprotiksen bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har risikofaktorer for hjerneslag.

Pga. risiko for alvorlige arytmier bør klorprotiksen brukes med forsiktighet hos pasienter med hjerte-karsykdom eller som har en familieanamnese med forlenget QT-intervall.

EKG skal kontrolleres før behandling initieres. Klorprotiksen er kontraindisert hvis QTc intervallet er over 450 msek for menn og 470 msek for kvinner ved baseline (se pkt. 4.3). Behovet for EKG monitorering vurderes individuelt under behandlingen. Hvis QT er forlenget reduseres dosen, hvis QTc er >500 msek avbrytes behandlingen.

Det anbefales å kontrollere elektrolyttstatus regelmessig.

Samtidig bruk av andre antipsykotika bør unngås (se pkt. 4.5).

Bør ikke kombineres med alkohol. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med krampetilstander, alvorlig lever-, hjerte- og kretsløpslidelser, myasthenia gravis, prostatahypertrofi og ved ubehandlet trangvinklet glaukom, pga. pupilledilatasjon.

Forsiktighet ved bruk hos pasienter med

- Feokromocytom
- Prolaktinavhengig neoplasi
- Alvorlig hypotensjon eller ortostatisk dysregulering
- Parkinsons sykdom
- Sykdommer i bloddannende organer
- Hypertyreose
- Vannlatingsbesvær, urinretensjon, pylorusstenose, tarmslyng

Eldre pasienter er spesielt utsatt for postural hypotensjon.

Pasienter på langtidsbehandling, spesielt de på høye doser, bør kontrolleres regelmessig hver 3. måned med tanke på mulig reduksjon av vedlikeholdsdosen. Tardive dyskinesier kan av og til forekomme hos noen av pasientene på langtidsbehandling. Dosereduksjon eller seponering av klorprotiksen anbefales. Vær observant på tann- og slimhinneproblemer i forbindelse med munntørrehet. Vær observant på utvikling av overvekt.

Antikolinerge antiparkinsonmidler bør brukes når det foreligger behandlingskrevende ekstrapyramidale bivirkninger og dersom doseringen medfører stor risiko for akutte ekstrapyramidale bivirkninger.

Det er rapportert tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) ved bruk av antipsykotika. Siden pasienter som er behandlet med antipsykotika ofte har risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med Truxal, og forebyggende tiltak iverksettes.

Det er rapportert at antipsykotika med α -adrenerg blokkerende effekt kan indusere priapisme og det er mulig at klorprotiksen også har denne egenskapen. Alvorlig priapisme kan kreve medisinsk intervensjon. Pasienten bør informeres om å oppsøke akutt medisinsk behandling umiddelbart i tilfelle tegn og symptomer på priapisme oppstår.

Økt mortalitet hos eldre med demens

Data fra to store observasjonsstudier viste at eldre med demens som er behandlet med antipsykotika har en liten økt risiko for død sammenlignet med de som ikke er behandlet. Det er utilstrekkelige data til at en kan gi et nøyaktig estimat av den økte risikoen og årsaken til den økte risikoen er ikke kjent.

Klorprotiksen er ikke godkjent til behandling av demens-relaterte atferdsforstyrrelser

Bruk hos barn og unge under 18 år

Klorprotiksen anbefales ikke til behandling av barn og ungdom. Det er ikke utført tilstrekkelige studier på barn og ungdom (< 18 år) og det mangler kunnskap angående sikkerhet og effekt i denne pasientgruppen.

Tilsetningsstoffer

Tablettene inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemiddelet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Klorprotiksen kan øke den sedative effekten av alkohol, og effektene av barbiturater og andre CNS depressiva. Samtidig bruk av høye doser antipsykotika og litium øker risikoen for neurotoksisitet. Klorprotiksen kan redusere effekten av levodopa og adrenerge legemidler. Samtidig bruk av metoklopramid og Klorprotiksen øker risikoen for ekstrapyramidale bivirkninger. Klorprotiksen deler nedbrytningsenzymmer med en rekke stoffer. Dette medfører gjensidig påvirkning av serumnivåer. Klorprotiksen vil således øke serumnivåer av trisykliske antidepressiva, antiepileptika, antihypertensiva, betablokkere og antikoagulantia. Barbiturater og carbamazepin kan redusere serumnivå av antipsykotika.

Antacida kan motvirke absorpsjon av antipsykotika.

Som beskrevet for andre psykotrope stoff kan klorprotiksen muligens påvirke insulin- og glukoseresponen, hvilket nødvendiggjør en justering av den antidiabetiske behandling av diabetikere. I tillegg kan sykdom i seg selv påvirke glukosebalansen.

Forlengelse av QT-intervallet relatert til antipsykotikabehandling kan forsterkes av samtidig administrering av andre legemidler som forlenger QT-intervallet. Samtidig administrering av slike legemidler er kontraindisert (se pkt.4.3).. Relevante klasser er:

- klasse Ia og III antiarytmika (f.eks. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- visse antipsykotika (f.eks. tioridazin)
- visse makrolider (f.eks. erytromycin)
- visse antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizole)
- visse kinoloner (f.eks. gatifloxacin, moxifloxacin)

Listen over er ikke utfyllende og andre enkeltstående legemidler som er kjent for å gi forlenget QT intervall (f.eks. cisaprid, litium) er også kontraindisert.

Legemidler kjent for å gi elektrolyttforstyrrelser, f.eks. tiaziddiuretika (hypokalemi) og legemidler kjent for å øke plasmakonsentrasjonen av klorprotiksen bør unngås siden de kan øke risikoen for QT-forlengelse og alvorlige arytmier (se pkt. 4.3)

Neuroleptika metaboliseres av cytokrom P450-systemet i leveren. Legemidler som hemmer CYP 2D6 (for eksempel paroksetin, fluoksetin, kloramfenikol, disulfiram, isoniazid, MAO-hemmere, p-piller, i mindre grad buspiron, sertralin eller citalopram) kan øke plasmanivået av klorprotiksen.

Samtidig bruk av klorprotiksen og legemidler med kjent antikolinerg aktivitet øker antikolinerge effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Klinisk erfaring ved bruk under graviditet er begrenset.

Eksisterende dyredata har ikke vist teratogene effekter (se pkt. 5.3).

Klorprotiksen skal ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelene oppveier en mulig risiko.

Nyfødte barn eksponert for antipsykotika (inkludert Truxal) i løpet av 3. trimester av svangerskapet kan få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller seponeringssymptomer som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det er rapportert om uro, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, pustevansker og problemer med matinntak. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Amming:

Klorprotiksen går over i morsmelk. Beregnet dose barnet får i seg er mindre enn 2 % av den vektrelaterte dosen i mg/kg fra moren. Preparatet kan brukes under amming hvis fortsatt behandling vurderes som viktig. Det anbefales da at barnet observeres nøye.

Fertilitet:

Potensielle effekter på fertilitet er ikke studert hos dyr.

Hos mennesker er det rapportert reversible bivirkninger som hyperprolaktinemi, galaktoré, amenoré, ejakulasjonssvikt og erektil dysfunksjon (se pkt. 4.8).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Klorprotiksen kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Klorprotiksen har sedativ-hypnotisk virkning. Pasienter som får forskrevet psykotrope stoffer kan forventes å ha noe redusert årvåkenhet eller konsentrasjon, enten på grunn av sykdommen eller medikamentene, eller begge deler, og bør vise forsiktighet ved bilkjøring og betjening av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er for det meste doseavhengige. Frekvens og alvorlighetsgrad er mest uttalt i tidlig fase av behandlingen og avtar ved fortsatt behandling.

Ekstrapyramidale bivirkninger kan forekomme, særlig i begynnelsen av behandlingen. I de fleste tilfeller kan disse bivirkningene kontrolleres ved reduksjon av dosen og/eller bruk av antiparkinsonmidler. Rutinemessig profylaktisk bruk av antiparkinsonmidler anbefales ikke. Antiparkinsonmidler lindrer ikke tardive dyskinesier og kan forverre dem. Redusert dose eller, hvis mulig, avbrutt klorprotiksen- behandling anbefales. Ved vedvarende akatisi kan et benzodiazepin eller propranolol være effektivt.

Frekvensene er hentet fra litteratur og spontanrapportering. Frekvensene er angitt som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$), eller ikke kjent (kan ikke beregnes fra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, agranulocytose
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer	Sjeldne	Hyperprolaktinemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Økt appetitt, vektøkning
	Mindre vanlige	Nedsatt appetitt, vektreduksjon
	Sjeldne	Hyperglykemi, unormal glukosetoleranse
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Søvnløshet, nervøsitet, agitasjon, nedsatt libido
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Somnolens, svimmelhet
	Vanlige	Dystoni, hodepine
	Mindre vanlige	Tardive dyskinesier, parkinsonisme, kramper, akatisi
	Svært sjeldne	Malignt neuroleptika syndrom
Øyesykdommer	Vanlige	Akkomodasjonsforstyrrelser, synsforstyrrelser
	Mindre vanlige	Okulogyrisk krise
Hjertesykdommer	Vanlige	Takykardi, palpitasjoner
	Sjeldne	QT-forlengelse
Karsykdommer	Mindre vanlige	Hypotensjon, hetetokter
	Svært sjeldne	Venøs tromboembolisme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	Dyspne
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Munntørrhet, økt spyttsekresjon
	Vanlige	Forstoppelse, dyspepsi, kvalme
	Mindre vanlige	Oppkast, diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Unormale leverfunksjonstester
	Svært sjeldne	Gulsott
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Økt svette
	Mindre vanlige	Utslett, kløe, fotosensitivitet, dermatitt

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi
	Mindre vanlige	Muskelstivhet
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Vannlatingsbesvær, urinretensjon
Graviditet, barsel og perinatale tilstander	Ukjent	Seponeringssyndrom hos nyfødte (se pkt.4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Ejakulasjonsproblemer, erektil dysfunksjon
	Sjeldne	Gynekomasti, galaktoré, amenoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Asteni, tretthet

Hvis klorprotiksen-behandling avsluttes brått kan seponeringssymptomer sees. De mest vanlige symptomene er kvalme, oppkast, anoreksi, diaré, snue, svette, myalgi, parestesier, søvnløshet, rastløshet, angst og agitasjon. Pasienter kan også oppleve vertigo, vekslende varme- og kuldefølelse, og tremor. Symptomene starter vanligvis innen 1 til 4 dager etter avsluttet behandling og avtar innen 7 til 14 dager.

Klasseeffekter

Som for andre antipsykotika er det rapportert sjeldne tilfeller av forlenget QT-intervall, ventrikulære arytmier, ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi, Torsade de Pointes og plutselig død ved bruk av klorprotiksen (se pkt. 4.4).

Det er rapportert tilfeller av priapisme, vedvarende, smertefull ereksjon som kan lede til erektil dysfunksjon, ved bruk av antipsykotika. Frekvensen er ukjent (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer:

Somnolens, koma, kramper, sjokk, ekstrapyramidale symptomer, hyper- eller hypotermi. I alvorlige tilfeller nyreaffeksjon.

EKG forandringer, forlenget QT-intervall, Torsade de Pointes, hjertestans og hjertearytmier er rapportert ved overdose og samtidig administrering av legemidler som påvirker hjertet.

Behandling:

Behandlingen er symptomatisk. Ventrikkelskylling bør gjennomføres så snart som mulig etter peroralt inntak. Aktivt kull kan gis. Beredskap for behandling av respirasjons- og sirkulasjonssvikt. Adrenalin bør ikke brukes, da det kan resultere i ytterligere blodtrykksfall. Kramper kan behandles med diazepam og ekstrapyramidale symptomer med biperiden.

2,5-4 g kan være fatalt, mindre barn ca 4 mg/kg. Voksne har overlevet inntak av 10 g og et 3 års barn 1000 mg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Klassifisering: Høydoseneuroleptikum i tioxantengruppen.
ATC-nr.: N05A F03.

I klinisk bruk er klorprotiksen et bredspektrert høydose (lite potent) sedativt neuroleptikum med en rekke indikasjoner.

Klorprotiksen lindrer eller eliminerer angst, tvangstanker, psykomotorisk agitasjon, uro og søvnløshet så vel som hallusinasjoner, vrangforestillinger og andre psykotiske symptomer. Den meget lave frekvensen av akutte ekstrapyramidale symptomer (ca. 1%) og tardive dyskinesier (ca. 0,5 %) (funnet blant 11487 pasienter) viser at klorprotiksen med fordel kan brukes som vedlikeholdsbehandling hos psykotiske pasienter der compliance ikke er noe problem.

I lave doser har klorprotiksen en antidepressiv effekt som gjør det nyttig i behandlingen av psykiatriske sykdommer karakterisert ved angst-depresjon-uro. Assosierte psykosomatiske symptomer lindres samtidig.

Klorprotiksen gir ikke tilvenning, avhengighet eller toleranseutvikling. Derfor passer klorprotiksen for behandling av både psykotiske tilstander og en rekke andre psykiske forstyrrelser. Klorprotiksen potenserer analgetika, har egen analgetisk, kløestillende og antiemetisk effekt.

Virkningsmekanisme:

Antipsykotisk effekt av neuroleptika relateres til deres dopaminreseptorblokade, men mulig også 5-HT-(5-hydroksytryptamin) reseptorblokade.

In vivo har klorprotiksen høy affinitet for både dopamin D1- og D2-reseptorer. Klorprotiksen har høy affinitet for 5-HT₂-reseptorer og alfa₁-adrenoreseptorer, og likner i så måte høydose fentiaziner og det atypiske neuroleptikum klozapin. Antihistamineffekt (H₁) tilsvarende difenhydramin, og høy affinitet for kolinerge muskarine reseptorer. Reseptorbindingsprofilen likner den til klozapin, men klorprotiksen har 10 ganger høyere affinitet for dopaminreseptorer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Maksimal serumkonsentrasjon 1-4 timer etter tablettinntak. Biologisk tilgjengelighet: Ca. 12 %.

Distribusjon:

Distribusjonsvolum: 15,5 l/kg. Proteinbinding: Over 99 %.

Steady state plasmakonsentrasjoner nås etter ca. 2 dager og ligger i området 127-950 nmol/l (0,04-0,3 mg/ml).

Biotransformasjon:

Metaboliseres i hovedsak via sulfoksidasjon og N-demetylering av sidekjeden. I mindre grad noe ringhydroksylering og N-oksidasjon. Klorprotiksen gjenfinnes i galle, noe som indikerer enterohepatisk sirkulasjon. Metabolittene er psykofarmakologisk inaktive.

Eliminasjon:

Halveringstid: Ca. 15 timer. Systemisk clearance ca. 1,2 l/min. Klorprotiksen utskilles i fæces og urin.

Ingen forskjeller i plasmakonsentrasjon eller utskilleleshastighet mellom en kontrollgruppe og alkoholikere, uansett om alkoholikerne var edru eller påvirket.

Eldre: Ikke kjent.

Redusert leverfunksjon: Ikke kjent.

Redusert nyrefunksjon: Ikke kjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Klorprotiksen har lav akutt toksisitet.

Reproduksjonstoksisitet

Potensielle effekter på fertilitet, fødsel eller postnatal utvikling er ikke undersøkt i dyrestudier.

Studier hos mus, rotter og kaniner har ikke vist teratogen effekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen:

Maisstivelse

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Mikrokrystallinsk cellulose

Kopolyvidon

Krysskarmellosenatrium

Talkum

Magnesiumstearat

Glyserol

Drasjering:

Opadry OY-S-9478 (E 171, E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

15, 25 og 50 mg: 5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyetylenbokser med 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S

Ottliavej 9

DK-2500 -Valby

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

15 mg: 3964

25 mg: 5560

50 mg: 3965

9. MT-DATO FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

15 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.09.1959

Dato for siste fornyelse: 11.09.2009

25 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.02.1970

Dato for siste fornyelse: 11.09.2009

50 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.09.1959

Dato for siste fornyelse: 11.09.2009

10. OPPDATERINGSDATO

27.11.2020