

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TRUXAL 15 mg, 25 mg ja 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 15 mg klooriprotikseenihydrokloridia

Yksi tabletti sisältää 25 mg klooriprotikseenihydrokloridia

Yksi tabletti sisältää 50 mg klooriprotikseenihydrokloridia

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Laktoosimonohydraatti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

15 mg:n tabletti on pyöreä, kaksoiskupera, tumman ruskea, kalvopäällysteinen tabletti, Ø 7 mm, kokonaispaino 133,3 mg.

25 mg:n tabletti on pyöreä, kaksoiskupera, tumman ruskea, kalvopäällysteinen tabletti, Ø 8 mm, kokonaispaino 204 mg.

50 mg:n tabletti on soikea, kaksoiskupera, tumman ruskea, kalvopäällysteinen tabletti, 6,5 x 9,5 mm, kokonaispaino 173,4 mg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutit ja krooniset psykoosit ja akuutit levottomuustilat. Ankaran kivun adjuvanttihoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Akuutit ja krooniset psykoosit: Tavallinen annos on 50 - 500 mg vuorokaudessa, mutta tarve on hyvin yksilöllinen. 1200 mg annosta vuorokaudessa ei saa ylittää.

Kun halutaan sedatiivista vaikutusta, aloitusannostus on 100 mg neljästi vuorokaudessa.

Ankara kipu: Muun kipulääkityksen lisänä 50 mg 1-3 kertaa vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Varovainen annostelu ja seerumipitoisuuden määrittäminen mahdollisuuksien mukaan on suositeltavaa.

Maksan vajaatoiminta

Varovainen annostelu ja seeruminpitoisuuden määrittäminen mahdollisuuksien mukaan on suositeltavaa.

Antotapa

Tabletit niellään veden kera.

Pediatriiset potilaat

Klooriprotikseenia ei suositella käytettäväksi lapsilla ja alle 18-vuotiaiden nuorilla koska turvallisuutta ja tehokkuutta koskevat tiedot ovat puutteelliset.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille tioksanteeneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Verenkiertokollapsi, eri syistä johtuva alentunut tajunnan taso (esim. alkoholi-, barbituraatti- tai opiaattimyrkytys), tajuttomuustilat.

Kuten muutkin antipsykoottiset lääkkeet, klooriprotikseeni saattaa pidentää QT-aikaa. QT-ajan piteneminen saattaa lisätä vakavien rytmihäiriöiden riskiä. Truxalia ei siksi pidä käyttää, jos potilaalla on anamneesissa kliinisesti merkittävä sydän- ja verisuonisairaus, esim. bradykardia (<50 lyöntiä minuutissa), hiljattain sairastettu akuutti sydäninfarkti, kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, sydänlihaksen hypertrofia, rytmihäiriöt, joita hoidetaan Ia- ja III-ryhmän rytmihäiriölääkkeillä. Truxalia ei myöskään pidä käyttää, jos potilaalla on anamneesissa kammioarytmioita tai kääntyvien kärkein takykardiaa.

Truxalia ei pidä käyttää, jos tiedetään, että potilaalla on hypokalemia tai hypomagnesemia.

Truxalia ei myöskään pidä käyttää, jos potilaalla on synnynnäinen pitkän QT:n oireyhtymä tai jos potilaalla tiedetään olevan hankinnainen pitkä QT-aika (QTc miehillä yli 450 ms tai naisilla yli 470 ms).

Truxalia ei pidä käyttää potilailla, jotka käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa merkittävästi (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Neuroleptien käyttöön liittyy mahdollisuus maligniin neuroleptisyndroomaan (kuume, lihasjäykkyys, tajunnan vaihtelut, autonomisen hermoston epävakaas) kehittymiseen. Kuolemaan johtaneista tapauksista suurin osa on ollut potilaita, joilla on ennestään ollut orgaaninen aivo-oireyhtymä, henkinen kehitysvamma tai he ovat olleet opiaattien tai alkoholin väärinkäyttäjiä.

Hoito: Neuroleptilääkityksen lopetus. Oireiden mukainen hoito sekä yleiset supportiiviset hoitotoimenpiteet.

Dantroleeni ja bromokriptiini voivat olla avuksi.

Oireet voivat jatkua yli viikon neuroleptien nauttimisen jälkeen.

Potilailla, joilla on matala etukammio ja ahdas kammioikulma, voi ilmetä pupillin laajenemisesta johtuvia akuutteja glaukoomakohtauksia.

Vakavien rytmihäiriöiden riskistä johtuen klooriprotikseenia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on anamneesissa sydän- ja verisuonisairaus tai suvussa esiintyy QT-ajan pidentymistä.

EKG tulee ottaa ennen hoidon aloittamista. Klooriprotikseenin käyttö on vasta-aiheista, jos ennen hoitoa mitattu QTc-aika on miehillä yli 450 ms tai naisilla yli 470 ms (ks. kohta 4.3). Hoidon aikana EKG-seurannan tarve tulisi arvioida potilaskohtaisesti. Jos hoidon aikana havaitaan QT-ajan pidentyneen, annosta on laskettava, ja jos QT-aika on pidempi kuin 500 ms, hoito on lopetettava.

Säännöllistä veren elektrolyyttitason seuranta suositellaan.

Muiden psykoosilääkkeiden samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla usein on hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen Truxal-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

On raportoitu, että psykoosilääkkeet, joilla on α – adrenergisia reseptoreja salpaava vaikutus, aiheuttavat priapismia. Klooriprotikseenilla voi olla sama vaikutus. Vakavassa priapismissa lääkärinhoito on tarpeen. Potilaille on kerrottava, että heidän pitää hakeutua lääkäriin välittömästi, jos on priapismin merkkejä tai oireita.

Muiden neuroleptien tapaan klooriprotikseenia annetaan varovaisesti potilaille, joilla on elimellinen aivo-oireyhtymä, kouristuksia tai pitkälle edennyt maksa-, munuais-, sydän- tai verisuonisairaus. Lisäksi varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on myasthenia gravis tai eturauhasen liikakasvu.

Käyttöön liittyvät varotoimet ovat tarpeen, jos potilaalla on

- feokromosytooma
- prolaktiinista riippuvainen neoplasia
- vaikea hypotensio tai ortostaattinen säätelyhäiriö
- Parkinsonin tauti
- hematopoeettisen järjestelmän sairaus
- kilpirauhasen liikatoiminta
- virtsaamishäiriöt, virtsaumpi, mahanportin ahtauma, ileus.

Klooriprotikseeni, kuten muutkin psykotrooppiset lääkeaineet, voi aiheuttaa muutoksia insuliini- ja glukoosivasteeseen, jolloin diabeteslääkitystä voidaan joutua muuttamaan.

Pitkäaikaislääkitystä saavat potilaat, erityisesti suuria annoksia käyttävät, täytyy määrääjain tutkia huolellisesti sekä arvioida, voitaisiinko ylläpitoannosta pienentää.

Pediatriset potilaat

Klooriprotikseenia ei suositella käytettäväksi lasten eikä nuorten hoitoon.

Klooriprotikseenin tehokkuutta ja turvallisuutta lasten ja nuorten hoidossa ei ole tutkittu riittävästi.

Iäkkäät potilaat

Aivoverenkierto

Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella aivoverenkiertohäiriöiden vaara suurenee kolminkertaiseksi niillä dementiaipotilailla, jotka käyttävät atyyppisiä psykoosilääkkeitä. Tämän lisääntyneen riskin mekanismia ei tunneta. Lisääntynyttä riskiä ei voi poissulkea muidenkaan psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä tai muilla potilasryhmillä. Klooriprotikseenia tulee käyttää varoen niillä potilailla, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Vanhemmat potilaat ovat erityisen alttiita ortostaattiselle hypotensiolle.

Lisääntynyt kuolleisuus iäkkäillä dementiaa sairastavilla henkilöillä

Tulokset kahdesta suuresta seurantatutkimuksesta osoittivat, että antipsykooteilla hoidettavilla iäkkäillä, dementiaa sairastavilla henkilöillä on hieman kohonnut kuolleisuusriski verrattuna niihin, joita ei hoideta. Tiedot eivät ole riittäviä riskin suuruuden tarkkaan arviointiin ja syy kohonneeseen riskiin on tuntematon.

Truxalia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

Apuaineet

Tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Tätä lääkettä ei pidä antaa potilaille, joilla on harvinainen periytyvä galaktoosi-intoleranssi, saamelaisten laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

Truxal-tabletti sisältää pienen määrän glyserolia sideaineena: 2,6 mg (15 mg:n tabletti), 4 mg (25 mg:n tabletti) ja 3,4 mg (50 mg:n tabletti).

Glyseroli on suurina annoksina haitallista. Se voi aiheuttaa päänsärkyä, vatsavaivoja ja ripulia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiedot klooriprotikseenin yhteisvaikutuksista muiden lääkeaineiden kanssa ovat puutteelliset. Koska klooriprotikseenilla on suuri ensireitin metabolia, voi sen vaikutus teoriassa vahvistua jos sitä käytetään entsyymi-inhibiittoreiden kanssa, ja heiketä, jos sitä käytetään yhdessä entsyymi-induktoreiden kanssa.

Yhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta

Klooriprotikseeni voi tehostaa alkoholin sedatiivista vaikutusta ja barbituraattien sekä muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden vaikutuksia. Neuroleptit voivat lisätä tai vähentää antihypertensiivisten lääkeaineiden vaikutusta. Guanetidiiniin ja muiden samankaltaisesti vaikuttavien lääkeaineiden antihypertensiivinen vaikutus vähenee. Neuroleptien ja litiumin samanaikainen käyttö lisää neurotoksisuusriskiä. Trisykliset depressiolääkkeet ja neuroleptit inhiboivat toistensa metaboliaa. Klooriprotikseeni voi vähentää levodopan ja adrenergisten lääkeaineiden vaikutusta, sekä tehostaa antikolinergien vaikutusta. Samanaikainen käyttö metoklopramidin tai piperatsiinin kanssa lisää ekstrapyramidaalisten oireiden riskiä. Klooriprotikseenin antihistaminerginen vaikutus voi lievittää tai poistaa alkoholin ja disulfiraamin välisen reaktion.

Muiden QT-aikaa merkitsevästi pidentävien lääkkeiden käyttö antipsykoottihoidon aikana saattaa lisätä QT-ajan pitenemistä. Tällaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Näitä ovat:

- Ia- ja III-ryhmän rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, amiodaroni, sotaloli ja dofetilidi)
- jotkut antipsykoottiset lääkkeet (esim. tioridatsiini)
- jotkut makrolidit (esim. erytromysiini)
- jotkut antihistamiinit (esim. terfenadiini, astemitsoli)
- jotkut kinoloniantibiootit (esim. gatifloksasiini, moksifloksasiini).

Luettelo ei ole täydellinen, ja myöskään muita sellaisia lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa merkitsevästi (esim. sisapridi, litium), ei pidä käyttää.

Elektrolyyttitasojen muutoksia aiheuttavien lääkkeiden, kuten tiatsididiureettien (hypokalemia), sekä klooriprotikseenin pitoisuutta plasmassa nostavien lääkkeiden käyttöä tulee välttää, koska ne saattavat lisätä QT-ajan pidentymisen ja vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.3).

Neuroleptit metaboloituvat maksan sytokromi P450 -järjestelmän kautta.

Sytokromi CYP 2D6 -järjestelmää estävät lääkkeet (kuten paroksetiini, fluoksetiini, kloramfenikoli, disulfiraami, isoniatsidi, MAO:n estäjät, ehkäisytabletit ja, vähäisemmässä määrin, buspironi, sertraliini ja sitalopraami) voivat suurentaa klooriprotikseenin pitoisuutta plasmassa.

Truxalin ja tunnetusti antikolinergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö voimistaa antikolinergisiä vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliiniset kokemukset klooriprotikseenin raskaudenaikaisesta käytöstä ovat rajalliset.

Klooriprotikseenia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei lääkkeen oletettu hyöty potilaalle ole merkittävämpi kuin sikiöön kohdistuva mahdollinen riski.

Jos äitejä hoidetaan neurolepteillä raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen aikana, vastasyntyneillä voi ilmetä myrkytysoireita kuten letargiaa, vapinaa, yliartryvyyttä ja vastasyntyneen apgar-pisteet saattavat olla alhaiset.

Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät riitä lisääntymistoksisuuden arviointiin (ks. kohta 5.3).

Psykoosilääkkeille (myös Truxal) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Imetys

Klooriprotikseeni erittyy äidinmaitoon pienessä määrin, mutta käytettäessä terapeuttisia annoksia siitä ei todennäköisesti ole haittaa lapselle. Lapsen nauttima annos on noin 2 % äidin painoon suhteutetusta

päiväannoksesta. Imetystä voidaan jatkaa klooriprotikseenihoidon aikana, mikäli se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi, mutta erityisesti lapsen neljän (4) ensimmäisen elinviikon aikana seuranta on suositeltavaa.

Hedelmällisyys

Ihmisillä on raportoitu haittavaikutuksina esimerkiksi hyperprolaktinemiaa, galaktorreaa, amenorreaa, erektio- ja ejakulaatiohäiriöitä (ks. kohta 4.8). Näillä voi olla negatiivinen vaikutus miehen ja naisen sukupuolitoimintoihin ja hedelmällisyyteen.

Jos kliinisesti merkittäviä hyperprolaktinemiaa, galaktorreaa, amenorreaa tai seksuaalisia toimintahäiriöitä ilmenee, on harkittava annoksen pienentämistä (jos mahdollista) tai lopettamista. Vaikutukset korjautuvat, kun lääkitys lopetetaan.

Mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläimillä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klooriprotikseeni on sedatiivinen lääkeaine.

Psykotrooppista lääkitystä saavia potilaita pitää varoittaa autolla ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn kohdistuvista vaikutuksista, jotka johtuvat itse sairauden tai lääkkeen alentavasta vaikutuksesta potilaiden yleiseen tarkkaavaisuuteen ja keskittymiskykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä sekä enimmäkseen annosriippuvaisia.

Pitkäaikaislääkitystä saavilla potilailla voi silloin tällöin esiintyä tardiivia dyskinesiaa (0,05 %), jonka oireet eivät lieydy parkinsonismilääkkeillä, vaan ne saattavat jopa pahentua. Tällaisessa tapauksessa suositellaan annoksen pienentämistä tai lääkityksen keskeyttämistä, mikäli mahdollista.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu seuraavanlaisia haittavaikutusten esiintymistiheyksiä:

Haittavaikutukset luokitellaan MedDRA:n eilinjärjestelmittain:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDra:n eilinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	MedDRA:n suosittelema termi
Veri ja imukudos	Harvinaiset	Trombosytopenia, neutropenia, leukopenia, agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä	Harvinaiset	Yliherkkyys, anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Harvinaiset	Hyperprolaktinemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Ruokahalun lisääntyminen, painon nousu
	Melko harvinaiset	Ruokahalun väheneminen, painon lasku
	Harvinaiset	Hyperglykemia, alentunut glukoosintoleranssi
Psykkiset häiriöt	Yleiset	Unettomuus, hermostuneisuus, agitaatio, libidon heikkeneminen
Hermosto	Hyvin yleiset	Huimaus, uneliaisuus
	Yleiset	Ekstrapyramidaaliset oireet, dystonia, päänsärky

	Melko harvinaiset	Tardivi dyskinesia, parkinsonismi, kouristukset, akatisia
	Hyvin harvinaiset	Neuroleptioireyhtymä
Silmät	Yleiset	Akkommodaatiohäiriöt, näön heikentyminen
	Melko harvinaiset	Silmien veto-oireet (oculogyraatio)
Sydän	Hyvin yleiset	Takykardia
	Yleiset	Palpitaatio
	Harvinaiset	Pidentynyt QT-aika
Verisuonisto	Hyvin yleiset	Ortostaattinen hypotensio
	Melko harvinaiset	Hypotensio, kuumat aallot
	Hyvin harvinaiset	Laskimotukos
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinaiset	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Suun kuivuminen, syljenerityksen lisääntyminen
	Yleiset	Ummetus, dyspepsia, pahoinvointi
	Melko harvinaiset	Oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset	Epänormaali maksan toimintakoe
	Hyvin harvinaiset	Keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleiset	Hikoilun lisääntyminen
	Melko harvinaiset	Ihottuma, kutina, valoherkkyysreaktio, dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Myalgia
	Melko harvinaiset	Lihaskräpkyys
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Virtsaamishäiriöt, virtsaumppi
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	Tuntematon	Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Ejakulaatiohäiriöt, erektiohäiriöt
	Harvinaiset	Gynekomastia, synnytykseen liittymätön maidon erityis rinnoista, amenorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Voimattomuus, väsymys

Luokkavaikutukset

Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden, myös klooriprotikseenin on raportoitu aiheuttaneen seuraavia harvinaisia haittavaikutuksia: QT-ajan pidentyminen; kammioarytmiat - kammiovärinä, kammiotakykardia; kääntyvien kärkien takykardia; sydänpysähdys; ja selittämätön äkkikuolema (ks.

kohta 4.4).

Priapismi-tapauksia (pitkittynyt, yleensä kivulias peniksen erektio, ja joka voi aiheuttaa erektiohäiriön, on raportoitu psykoosilääkehoidon yhteydessä – näiden esiintymistiheys on tuntematon (ks. kohta 4.4).

Klooriprotikseenin käytön äkillinen keskeyttäminen saattaa aiheuttaa lopetukseen liittyviä oireita. Yleisimmin oireet ovat pahoinvointi, oksentelu, anoreksia, ripuli, rinorea, hikoilu, myalgia, parestesiat, unettomuus, levottomuus, ahdistuneisuus ja agitaatio. Potilaat saattavat myös kokea heitehuimausta, kylmiä ja kuumia aaltoja, sekä vapinaa. Oireet alkavat yleensä 1-4 päivän kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen ja häviävät 7-14 päivän kuluessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet: Uneliaisuus, kooma, kouristukset, sokki, ekstrapyramidaaliset oireet, hyper- tai hypotermia. Vakavissa yliannostustapauksissa munuaisten vajaatoiminta.

Kun klooriprotikseenia on otettu yliannostus yhdessä muiden sydämeen toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa, on raportoitu EKG-muutoksia, QT-ajan pitenemistä, kääntyvien kärkien takykardiaa, sydänpysähdystä ja kammioarytmioita.

Hoito: Hoito on oireiden mukaista ja supportiivista. Mahahuuhdeltelu tulisi tehdä mahdollisimman pian klooriprotikseenin nauttimisen jälkeen. Aktiivihäilyä voidaan antaa. Hengitystä ja kardiovaskulaarista toimintaa tukevat toimenpiteet tulisi panna alulle.

Adrenaliinia ei tulisi antaa, koska siitä voi olla seurauksena verenpaineen aleneminen. Kouristuksia voidaan hoitaa diatsepaamilla ja ekstrapyramidaalisia oireita biperideenilla.

Aikuisille 2,5 – 4 g:n annos ja lapsille noin 4 mg/kg voi olla kuolemaan johtava. Aikuisia on selvinnyt hengissä nautittuaan 10 g ja 3-vuotias lapsi on selvinnyt 1000 mg:n nautimisesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä

Psykoosilääkkeet – tioksanteenijohdos

ATC-koodi: N05AF03.

Vaikutusmekanismi

Klooriprotikseeni on tioksanteeniryhmän neurolepti.

Neuroleptien antipsykoottinen vaikutus liittyy niiden dopamiinireseptorisalpaukseen, mutta lisäksi on mahdollisesti myös 5-HT (5-hydroksitryptamiini) -reseptorien salpaus. Klooriprotikseenilla on *in vivo* suuri affiniteetti sekä D₁ - että D₂ -dopamiinireseptoreihin.

Klooriprotikseenilla on suuri affiniteetti 5-HT₂ -reseptoreihin sekä α_1 -adrenergisiin reseptoreihin. Tässä suhteessa klooriprotikseeni muistuttaa suuriannoksisia fentiatsiineja levomepromatsiinia, klooripromatsiinia ja tioridatsiinia sekä klotsapiinia, joka on epätyypillinen neurolepti. Klooriprotikseenilla on myös selvä difenhydramiinin veroinen suuri affiniteetti H₁ -reseptoreihin. Myös kolinergisiin muskariinireseptoreihin klooriprotikseenilla näyttää olevan suuri affiniteetti. Klooriprotikseenin reseptoreihin sitoutumiskyky on hyvin samankaltainen klotsapiinin kanssa, tosin klooriprotikseenilla on noin kymmenkertainen affiniteetti dopamiinireseptoreihin.

Kaikissa kokeellisissa neuroleptista aktiivisuutta (dopamiinireseptorisalpaus) tutkivissa tutkimuksissa klooriprotikseeni on osoittautunut tehokkaaksi neuroleptiksi. Korrelaatio on löydetty *in vivo* testimallien, *in vitro* affiniteetin dopamiini D₂ sitoutumiskohtiin sekä keskimääräisten peroraalisten antipsykoottisten päivittäisannosten välillä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisessä käytössä klooriprotikseeni on sedatiivinen suurannosneurolepti, jolla on laaja käyttöalue. Klooriprotikseeni lievittää tai poistaa ahdistuneisuutta, pakkoajatuksia, psykomotorista agitaatiota, levottomuutta, unettomuutta, hallusinaatioita, harhaluuloja sekä muita psykoottisia oireita. Akuuttien ekstrapyramidaalisten oireiden (11 487 potilaasta noin 1 % :lla) ja tardiivin dyskinesian (11 487 potilaasta noin 0,05 % :lla) erittäin alhaiset esiintymistiheydet osoittavat, että Truxalia voidaan käyttää menestyksekkäästi psykoottisten potilaiden ylläpito-hoidossa, silloin kun hoitomyöntyyvyys ei ole ongelma.

Pienillä annoksilla klooriprotikseenilla on antidepressiivinen vaikutus, mikä on eduksi hoidettaessa psykiatrisia häiriöitä, joille on tunnusomaista on ahdistuneisuus, masennus ja levottomuus, tai joihin liittyy psykosomaattisia oireita.

Klooriprotikseeni ei aiheuta tottumusta, riippuvuutta eikä toleranssin kehittymistä, siksi klooriprotikseeni sopii hyvin sekä psykoottisten tilojen että monien muiden psyykkisten häiriöiden hoitoon.

Lisäksi klooriprotikseeni tehostaa analgeetteja ja sillä on oma analgeettinen vaikutus sekä kutinaa lievittäviä että antiemeettisiä ominaisuuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Peroraalinen annoksen jälkeen seerumin huippupitoisuus saavutetaan noin 2,4 tunnissa (vaihteluväli 0,5-6 tuntia). Peroraalisen lääkityksen keskimääräinen hyötyosuus on noin 12 % (vaihteluväli 5–32 %).

Klooriprotikseenilla on suuri ensireitin metabolia.

Jakautuminen

Todennäköinen jakautumistilavuus (V_d)_B on noin 15,5 l/kg. Proteiinisitoutuminen plasmassa on yli 99 %. Klooriprotikseeni läpäisee istukan.

Biotransformaatio

Klooriprotikseeni metaboloituu pääasiassa sulfoksidaation ja sivuketjun N-demetylaation kautta sekä vähäisessä määrin rengasrakenteen hydroksylaation ja N-oksidaation kautta. Osoituksena jossain määrin tapahtuvasta enterohepaattisesta kierrosta klooriprotikseenia on löydetty sapesta. Metaboliiteilla ei ole neuroleptista aktiivisuutta.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($T_{1/2\beta}$) on noin 15 tuntia (vaihteluväli 3-29 tuntia). Keskimääräinen systeemipuhdistuma (Cl_s) on noin 1,2 l/min.

Klooriprotikseeni erittyy virtsaan ja ulosteeseen.

Klooriprotikseeni erittyy pienessä määrin äidinmaitoon. Klooriprotikseenin pitoisuuksien suhde äidinmaito / äidin plasma vaihtelee välillä 1,2–2,6.

Steady state -plasmapitoisuus saavutetaan noin kahdessa (2) päivässä. Terapeuttinen seerumpitoisuus on 0,04–0,3 µg/ml (127–950 nmol/l).

Eroja plasmapitoisuudessa tai eliminaationopeudessa ei ole voitu osoittaa kontrolliryhmän ja alkoholistien välillä, jotka olivat joko selvinä tai alkoholin vaikutuksen alaisina.

Iäkkäät

Tietoja ei ole käytettävissä.

Heikentynyt maksan toiminta

Tietoja ei ole käytettävissä.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tietoja ei ole käytettävissä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Klooriprotikseenilla on alhainen akuutti toksisuus.

Kroonisissa toksisuustutkimuksissa ei ole tullut ilmi mitään huolestuttavaa liittyen klooriprotikseenin terapeuttiseen käyttöön.

Lisääntymistoksisuus

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen ei ole arvioitu.

Kaneilla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu teratogeenisiä vaikutuksia.

Klooriprotikseeni on ollut kliinisessä käytössä vuodesta 1959.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiäidin:

Maissitärkkelys

Laktoosimonohydraatti

Kopovidoni

Glyseroli 85%

Mikrokiteinen selluloosa

Kroskarmelloosinatrium

Talkki

Magnesiumstearaatti.

Päällyste:

Hydroksiopropyylimetyyliselluloosa

Musta rautaoksidi (E 172)

Punainen rautaoksidi (E 172)

Polyetyleeniglykoli 400

Titaanidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

100 tablettia HDPE-purkissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

15 mg:	1021
25 mg:	5145
50 mg:	1022

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15 mg ja 50 mg :	17.02.1965 / 25.2.2008
25 mg:	03.01.1968 / 25.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.8.2014