

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN 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.

##### *Pediatriset potilaat*

Klooriprotikseena 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 epävakaus) 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 kammio- ja aortta-ahtauma, voi ilmetä pupillin laajenemisesta johtuvia akuutteja glaukoomakohtauksia.

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

EKG tulee ottaa ennen hoidon aloittamista. Klooriprotikseeniin 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 elektrolyyttitasoa 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  $\alpha$  – 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 varoitimet ovat tarpeen, jos potilaalla on

- feokromosytooma
- prolaktiinista riippuvainen neoplasia
- vaikea hypotensio tai ortostaattinen säätelyhäiriö
- Parkinsonin tauti
- hematopoeettisen järjestelmän sairaus
- kilpirauhasen liikatoiminta
- virtsaamishäiriöt, virtsaumppi, 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 dementiapotilailla, 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. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuuto tai gluukosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tablettia eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”

## **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. Guanetidiinin 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 merkittävästi 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 merkittävästi (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, yliärtyvyyttä 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 elinjärjestelmittain:

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 esiintyvyyden arviointiin).

MedDra:n elinjärjestelmäluokka	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	Lihaskrampit
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Virtsaamishäiriöt, virtsaumpi
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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta, tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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. Mahahuuhtelu tulisi tehdä mahdollisimman pian klooriprotikseenin nauttimisen jälkeen. Aktiivihäiriötä 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 nauttimisesta.

## **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 D<sub>1</sub> - että D<sub>2</sub> -dopamiinireseptoreihin.

Klooriprotikseenilla on suuri affiniteetti 5-HT<sub>2</sub> -reseptoreihin sekä  $\alpha_1$  -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 H<sub>1</sub> -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 D<sub>2</sub> sitoutumiskohtiin sekä keskimääräisten peroraalisten antipsykoottien 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- ja hoitohoidossa, silloin kun hoitomyöntyvyys ei ole ongelma.

Pienillä annoksilla klooriprotikseenilla on antidepressiivinen vaikutus, mikä on eduksi hoidettaessa psykiatrisia häiriöitä, joille on tunnusomaista 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 ( $V_d$ )<sub>B</sub> 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**

12-02-2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Truxal 15 mg, 25 mg och 50 mg tablett, filmdragerad

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 15 mg klorprotixenhydroklorid

Varje tablett innehåller 25 mg klorprotixenhydroklorid

Varje tablett innehåller 50 mg klorprotixenhydroklorid

#### Hjälpämne med känd effekt:

Laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

Tablett 15 mg: Rund, bikonvex, mörkbrun filmdragerad tablett, Ø 7 mm, vikt 133,3 mg.

Tablett 25 mg: Rund, bikonvex, mörkbrun filmdragerad tablett, Ø 8 mm, vikt 204 mg.

Tablett 50 mg: Oval, bikonvex, mörkbrun filmdragerad tablett, 6,5 x 9,5 mm, vikt 173,4 mg.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Akuta och kroniska psykoser och akuta orostillstånd. Adjuvant behandling av svår smärta.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

*Akuta och kroniska psykoser:* Vanlig dos är 50–500 mg dagligen, men behovet är mycket individuellt. Den dagliga dosen får inte överskrida 1 200 mg. För att uppnå sedativ effekt är den initiala dosen 100 mg fyra gånger dagligen.

*Svår smärta:* Som tillägg till annan smärtstillande läkemedelsbehandling 50 mg 1–3 gånger dagligen.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Försiktig dosering rekommenderas och om möjligt företas serumkoncentrationsbestämning.

##### *Nedsatt leverfunktion*

Försiktig dosering rekommenderas och om möjligt företas serumkoncentrationsbestämning.

##### Administreringsätt

Tabletterna sväljes med vatten.

##### *Pediatrisk population*

Klorprotixen rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år på grund av brist på data avseende säkerhet och effekt på denna åldersgrupp.

#### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra tioxantener eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Cirkulationskollaps, nedsatt CNS funktion (t.ex. intoxication med alkohol, barbiturater eller opioider), komatösa tillstånd.

Liksom andra antipsykotika kan klorprotixen förlänga QT-tiden. Förlängd QT-tid kan öka risken för allvarliga rytmrubbningar. Därför ska Truxal inte användas om patienten i anamnesen har kliniskt betydande hjärt- och kärlsjukdom, t.ex. bradykardi (<50 slag per minut), nyligen inträffad akut hjärtinfarkt, okompenserad hjärtsvikt, hjärtmuskelpertrofi, rytmrubbningar som behandlas med antiarytmika av klass Ia och III. Truxal ska inte heller användas om patienten i anamnesen har kammararytmier eller torsades de pointes.

Truxal ska inte användas om patienten har hypokalemi eller hypomagnesemi.

Truxal ska inte heller användas om patienten har medfött långt QT-syndrom eller om patienten har förvärvat QT-förlängning (QTc hos män över 450 ms eller hos kvinnor över 470 ms).

Truxal ska inte användas för patienter som använder läkemedel som är kända för att betydligt förlänga QT-tiden (se avsnitt 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Risk för utveckling av malignt neuroleptikasyndrom (hypertermi, rigiditet, växlande medvetandegrad, instabila autonoma funktioner) föreligger med varje neuroleptikum. Av fall som lett till döden har största delen varit patienter som redan tidigare haft ett organiskt hjärnsyndrom, psykisk utvecklingsstörning eller varit missbrukare av opiater eller alkohol.

*Behandling:* Preparatet utsättes. Symtomatisk behandling och allmänt understödjande behandling.

Dantrolen och bromokriptin kan vara verksamma.

Symtomen kan bestå i mer än en vecka efter utsättning av neuroleptikaterapi.

Hos patienter som har en grund främre ögonkammare och trång kammarvinkel kan akuta glaukomanfall förekomma till följd av pupillvidgning.

På grund av risk för allvarliga rytmrubbningar ska klorprotixen användas med försiktighet om patienten i anamnesen har en hjärt- och kärlsjukdom eller om QT-förlängning förekommer i släkten.

EKG ska tas innan behandlingen inleds. Användning av klorprotixen är kontraindicerat om QTc-tiden mätt före behandlingen är över 450 ms hos män eller över 470 ms hos kvinnor (se avsnitt 4.3). Under behandlingen bör behovet av EKG-uppföljning bedömas individuellt. Om förlängd QT-tid observeras under behandlingen, ska dosen minskas, och om QT-tiden är längre än 500 ms, ska behandlingen avslutas.

Regelbunden uppföljning av elektrolytnivån i blodet rekommenderas.

Samtidig användning av andra antipsykotika ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Fall av venös trombo-embolisk sjukdom (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med Truxal och preventiva åtgärder bör insättas.

Antipsykotika med  $\alpha$ -adrenergiska blockerande effekter har rapporterats inducera priapism och det är möjligt att klorprotixen också har denna kapacitet. Allvarlig priapism kan kräva medicinsk åtgärd. Patienter ska upplysas om att uppsöka omedelbar medicinsk vård om tecken och symtom på priapism uppstår.

I likhet med övriga neuroleptika ska klorprotixen användas med försiktighet till patienter med organiskt hjärnsyndrom, krampbenägenhet, uttalad lever-, njur-, hjärt- eller kärlsjukdom. Försiktighet tillråds också vid behandling av patienter med mysthenia gravis eller prostatahypertrofi.

Särskild försiktighet till patienter med:

- feokromocytom
- prolaktinberoende neoplasi
- svår hypotension eller ortostatisk dysreglering
- Parkinsons sjukdom
- sjukdomar som rör det hematopoetiska systemet
- hypertyreos
- miktionsjukdomar, urinretention, pylorusstenos, ileus.

Liksom andra psykotropika kan klorprotixen orsaka förändringar i insulin- och glukossvaret och därför kan behandlingen med antidiabetika behöva ändras.

Patienter som får långtidsbehandling, särskilt patienter som använder höga doser, ska regelbundet undersökas för att bedöma om underhållsdosen kan minskas.

#### Pediatrik population

Klorprotixen rekommenderas inte till barn och ungdomar.

Effekten och säkerheten av klorprotixen vid behandling av barn och ungdomar har inte undersökts tillräckligt.

#### Äldre

##### Cerebrovaskulära händelser

En omkring tre gånger ökad risk för cerebrovaskulära händelser har observerats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar av vissa atypiska neuroleptika bland patienter med demens. Bakomliggande mekanistisk förklaring till denna riskökning är okänd. En ökad risk även för andra neuroleptika samt bland andra patientpopulationer kan inte uteslutas. Klorprotixen bör därför ges med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

Äldre patienter kan ha uttalad känslighet för ortostatisk hypotension.

##### Ökad dödlighet hos äldre patienter med demens

Data från två stora observationsstudier visade att äldre patienter med demens som behandlas med antipsykotika har en något ökad dödlighet jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av risken och orsaken till denna.

Truxal är inte godkänd för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

#### Hjälpämnen

Tabletterna innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Informationen om interaktioner mellan klorprotixen och andra läkemedel är bristfällig. Eftersom klorprotixen har hög förstapassagemetabolism, kan dess effekt i teorin öka om det används tillsammans med enzymhämmare, och minska om det används tillsammans med enzyminducerare.

#### Kombinationer som ska användas med försiktighet

Klorprotixen kan öka den sedativa effekten av alkohol samt effekterna av barbiturater och andra CNS-dämpande läkemedel. Neuroleptika kan öka eller minska effekten av antihypertensiva läkemedel. Den antihypertensiva effekten av guanetidin och andra läkemedel med liknande effekt. Samtidig användning av neuroleptika och litium ökar risken för neurotoxicitet. Tricykliska antidepressiva och neuroleptika hämmar varandras metabolism. Klorprotixen kan minska effekten av levodopa och adrenerga medel samt öka effekten av antikolinerga medel. Samtidig användning med metoklopramid och piperazin ökar risken

för extrapyramidala symtom. Den antihistaminerga effekten av klorprotixen kan lindra eller avlägsna reaktionen mellan alkohol och disulfiram.

Användning av andra läkemedel som betydligt förlänger QT-tiden under behandling med antipsykotika kan öka förlängningen av QT-tiden. Samtidig användning av sådana läkemedel är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Sådana läkemedel är:

- antiarytmika av klass Ia och III (t.ex. kinidin, amiodaron, sotalol och dofetilid)
- vissa antipsykotika (t.ex. tioridazin)
- vissa makrolider (t.ex. erytromycin)
- vissa antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemizol)
- vissa kinolonantibiotika (t.ex. gatifloxacin, moxifloxacin).

Listan är inte fullständig, och även andra läkemedel som är kända för att betydligt förlänga QT-tiden (t.ex. cisaprid, litium) ska inte användas.

Användning av läkemedel som orsakar förändringar i elektrolytnivån, såsom tiaziddiuretika (hypokalemi) samt läkemedel som ökar klorprotixenkonzentrationen i plasma ska undvikas, eftersom de kan öka risken för förlängning av QT-tiden och allvarliga rytmrubbningar (se avsnitt 4.3).

Neuroleptika metaboliseras via levercytokrom P450-systemet.

Läkemedel som hämmar cytokrom CYP 2D6-systemet (såsom paroxetin, fluoxetin, kloramfenikol, disulfiram, isoniazid, MAO-hämmare, preventivpiller och, i mindre utsträckning, buspiron, sertralin och citalopram) kan öka klorprotixenkonzentrationen i plasma.

Samtidig användning av Truxal och antikolinerga läkemedel ökar den antikolinerga effekten.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Kliniska erfarenheter av användning av klorprotixen under graviditet är begränsade.

Klorprotixen ska inte administreras under graviditet såvida inte den förväntade nyttan hos patienten uppväger den möjliga risken för fostret.

Om modern behandlas med neuroleptika i slutskedet av graviditeten eller under förlossningen, kan förgiftningssymtom, såsom letargi, tremor och irritabilitet förekomma hos den nyfödda och apgar-poängen för den nyfödda kan vara låga.

Djurstudier är otillräckliga med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive klorprotixen) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

### Amning

Klorprotixen passerar över i modersmjölk i små mängder men risk för påverkan på barnen synes osannolik i terapeutisk dosering. Den dos som förs till barnet är ungefär 2 % av dos given till modern. Amning kan fortsättas under klorprotixenbehandling om det anses kliniskt indicerat, men observation av barnet rekommenderas speciellt under de första fyra (4) veckorna efter födseln.

### Fertilitet

Hos människa har biverkningar såsom hyperprolaktinemi, galaktorré, amenorré, utebliven ejakulation och erektil dysfunktion rapporterats (se avsnitt 4.8). Dessa biverkningar kan ha en negativ inverkan på kvinnlig och manlig sexuell funktion och fertilitet.

Om klinisk signifikant hyperprolaktinemi, galaktorré, amenorré eller sexuell dysfunktion inträffar bör en dosreduktion (om möjligt), alternativt utsättning, övervägas. Effekterna är reversibla vid utsättning.

Potentiella effekter på fertilitet har inte studerats hos djur.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Klorprotixen är ett sederande läkemedel.

Patienter som får psykotropiska läkemedel ska varnas om effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dessa effekter beror på själva sjukdomens och/eller läkemedlets nedsättande effekt på patientens allmänna uppmärksamhet och koncentration förmåga.

#### 4.8 Biverkningar

Biverkningarna är vanligtvis lindriga och mestadels dosberoende.

Tradiv dyskinesi (0,05 %) kan ibland förekomma hos patienter som får långvarig läkemedelsbehandling. Antiparkinsonläkemedel lindrar inte dessa symtom, utan kan till och med förvärra dem. I ett sådant fall rekommenderas dosreduktion eller, om möjligt, utsättande av behandling.

o

Följande biverkningsfrekvenser har rapporterats i kliniska studier och efter godkännande för försäljning: Biverkningarna klassificeras enligt MedDRA-organsystem:

mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass enligt MedDRA	Frekvens	MedDRA:s rekommenderade term
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, agranulocytos
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighet, anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Sällsynta	Hyperprolaktinemi
Metabolism och nutrition	Vanliga	Ökad aptit, viktökning
	Mindre vanliga	Minskad aptit, viktnedgång
	Sällsynta	Hyperglykemi, försämrad glukostolerans
Psykiska störningar	Vanliga	Insomni, nervositet, agitation, minskad libido
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel, somnolens
	Vanliga	Extrapyramidala symtom, dystoni, huvudvärk
	Mindre vanliga	Tardiv dyskinesi, parkinsonism, konvulsioner, akatisi
	Mycket sällsynta	Neuroleptikasyndrom
Ögon	Vanliga	Akommodationsstörningar, synstörningar
	Mindre vanliga	Okulogyration
Hjärtat	Mycket vanliga	Takykardi
	Vanliga	Palpitationer
	Sällsynta	Förlängd QT-tid
Blodkärl	Mycket vanliga	Ortostatisk hypotension
	Mindre vanliga	Hypotension, värmevallningar

	Mycket sällsynta	Ventrombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Dyspné
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Munntorrhet, salivhypersekretion
	Vanliga	Konstipation, dyspepsi, illamående
	Mindre vanliga	Kräkningar, diarré
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Abnormalt leverfunktionstest
	Mycket sällsynta	Gulsot
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hyperhidros
	Mindre vanliga	Eksem, klåda, fotosensibilisering, dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi
	Mindre vanliga	Muskelrigiditet
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Urininkontinens, urinretention
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Ingen känd frekvens	Abstinenssyndrom hos nyfödda (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Ejakulationsstörningar, erektionsstörningar
	Sällsynta	Gynekomasti, mjölkutsöndring från bröstet utan graviditet, amenorré
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni, trötthet

#### Klasseffekter

I likhet med andra neuroleptika har sällsynta fall av QT-förlängning, ventrikulära arytmier – ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi; torsades de pointes; hjärtstillestånd och plötslig död rapporterats (se avsnitt 4.4).

Fall av priapism (ihållande vanligtvis smärtsam erektion av penis som kan leda till erektil dysfunktion, har rapporterats med antipsykotika med okänd frekvens (se avsnitt 4.4).

Hastigt utsättande av klorprotixen kan förknippas med utsättningsymtom. De vanligaste symtomen är illamående, kräkningar, anorexi, diarré, rinnoré, svettningar, myalgi, parestesier, insomni, rastlöshet, ångest och agitation. Patienter kan även uppleva vertigo, växlande känsla av värme och kyla, och tremor. Symtomen börjar vanligtvis inom 1 till 4 dagar efter utsättande och klingar av inom 7 till 14 dagar.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA



## 4.9 Överdoser

*Symtom:* Somnolens, koma, kramper, chock, extrapyramidala symtom, hyper- eller hypotermi. I uttalade tillfällen njurpåverkan.

Vid överdosering av klorprotixen tillsammans med andra läkemedel som påverkar hjärtfunktionen har EKG-förändringar, förlängd QT-tid, torsades de pointes, hjärtstillestånd och kammararytmier rapporterats.

*Behandling:* Behandlingen är symtomatisk och understödande. Ventrikelsköljning ska genomföras så snart som möjligt och aktivt kol kan ges. Åtgärder för att stödja cirkulatorisk och respiratorisk funktion ska initieras.

Adrenalin ska inte ges då ytterligare blodtryckssänkning kan uppstå. Kramper kan behandlas med diazepam och extrapyramidala symtom med biperiden.

Doser på 2,5–4 g kan vara letala, till barn ca 4 mg/kg. Vuxna har överlevt intag på 10 g och en treåring intag på 1000 mg.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp  
Neuroleptika – tioxantenderivat  
ATC-kod: N05AF03.

#### Verkningsmekanism

Klorprotixen är ett neuroleptikum i tioxantengruppen.

Den antipsykotiska effekten av neuroleptika är relaterad till deras dopaminreceptorblockerande effekt men 5-HT(5-hydroxytryptamin) receptorblockad kan bidra. *In vivo* klorprotixen har en hög affinitet för både dopamin D<sub>1</sub> och D<sub>2</sub> receptorer.

Klorprotixen har hög affinitet för 5-HT<sub>2</sub> receptorer och  $\alpha_1$ -adrenerga receptorer och liknar i detta avseende högdosfentiaziner, levomepromazin, klorpromazin och tioridazin och ett atypiskt neuroleptikum, klozapin. En hög histamin (H<sub>1</sub>) affinitet föreligger också och motsvarar affiniteten för difenhydramin. Klorprotixen har också hög affinitet för kolinerga muskarina receptorer. Receptorbindningsprofilen för klorprotixen liknar mycket klozapin även om den har ca 10 ggr högre affinitet för dopaminreceptorer.

Klorprotixen har visats vara ett potent neuroleptikum i alla beteendestudier för neuroleptika (dopaminreceptor blockad). Korrelation är också visad mellan *in vivo* testmodeller affinitet för dopamin D<sub>2</sub> bindningsställen *in vitro* och den genomsnittliga dagliga antipsykotiska dosen.

#### Klinisk effekt och säkerhet

I klinisk användning är klorprotixen ett högdos neuroleptikum med sedativa egenskaper och ett brett användningsområde. Klorprotixen förbättrar eller eliminerar ångest, tvångssymtom, psykomotorisk agitation, rastlöshet, insomni, hallucinationer, tankestörningar och andra psykotiska symtom. Den mycket låga frekvensen av akuta extrapyramidala symtom (ca 1 %) och tardiv dyskinesi (ca 0,05 %) (baserat på 11 487 patienter) visar att Truxal kan användas i underhållsbehandling av psykotiska patienter när compliance inte är ett problem.

I låg dosering har klorprotixen en antidepressiv effekt som gör det mycket användbart i behandling av psykiatriska sjukdomar karakteriserade av ångest-depression-rastlöshet: samtidiga psykosomatiska symtom förbättras likaså.

Klorprotixen orsakar inte tillvänjning, beroende eller toleransutveckling, och därför lämpar sig klorprotixen väl för behandling av både psykotiska tillstånd och många andra psykiska störningar.

Dessutom ökar klorprotixen effekten av analgetika och det har en egen analgetisk effekt samt egenskaper som lindrar klåda och antiemetiska egenskaper.

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

### Absorption

Absorption vid peroral administration ger maximal serumkoncentration efter ca 2,4 timmar (intervall 0,5–6 timmar). Vid peroral behandling är den genomsnittliga biotillgängligheten ca 12 % (intervall 5–32 %). Klorprotixen har en hög förstapassagemetabolism.

### Distribution

Distributionsvolymen ( $(V_b)_B$ ) är ca 15,5 l/kg. Plasmaproteinbindningen är mer än 99 %. Klorprotixen passerar placentan.

### Metabolism

Klorprotixen metaboliseras huvudsakligen genom sulfoxidation och N-demetylering av sidokedjan. I mindre utsträckning förekommer ringhydroxylering och N-oxidation. Som bevis på enterohepatiskt kretslopp har klorprotixen hittats i gallan. Metaboliterna saknar neuroleptisk effekt.

### Elimination

Elimineringshalveringstiden ( $T_{1/2B}$ ) är ca 15 timmar (intervall 3–29 timmar). Genomsnittlig systemisk plasma clearance ( $Cl_s$ ) är ca 1,2 l/min.

Klorprotixen utsöndras i urin och faeces.

Klorprotixen passerar i små mängder över i bröstmjolk. Förhållandet mellan koncentration i bröstmjolk / moderns plasma varierar mellan 1,2–2,6.

Steady state nivåer i plasma uppnås efter ca två (2) dagar. Den terapeutiska serumkoncentrationen är 0,04–0,3 µg/ml (127–950 nmol/l).

Skillnader i plasmakoncentrationen eller eliminationshastigheten har inte kunnat påvisas mellan kontrollgruppen och alkoholister som var antingen nyktra eller alkoholpåverkade.

### *Äldre patienter*

Inga data föreligger.

### *Nedsatt leverfunktion*

Inga data föreligger.

### *Nedsatt njurfunktion*

Inga data föreligger.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Klorprotixen har låg akut toxicitet.

Kroniska toxicitetsstudier har inte visat något oroväckande med avseende på den terapeutiska användningen av klorprotixen.

### Reproduktionstoxicitet

Effekter på fertilitet, förlossning eller utveckling efter födseln har inte bedömts i studier på djur. Studier på kaniner har inte visat några teratogena effekter.

Klorprotixen har varit i klinisk användning sedan 1959.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Tablettkärna:*

Majsstärkelse

Laktosmonohydrat

Kopovidon

Glycerol 85 %

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Talk

Magnesiumstearat.

*Dragering:*

Hydroxipropylmetylcellulosa

Svart järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Polyetylenglykol 400

Titandioxid

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

100 tabletter i HDPE-burk.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

15 mg: 1021

25 mg: 5145

50 mg: 1022

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

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

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12-02-2021