

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Truxal 25 mg filmdragerade tabletter
Truxal 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Truxal 25 mg: Varje tablett innehåller 25 mg klorprotixenhydroklorid
Truxal 50 mg: Varje tablett innehåller 50 mg klorprotixenhydroklorid

Hjälpämne med känd effekt:
Laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Tabletter 25 mg: Runda, bikonvexa, mörkbruna. Diameter 8 mm, vikt 204 mg.
Tabletter 50 mg: Ovala, bikonvexa, mörkbruna. Diameter 6,5 x 9,5 mm, vikt 173,4 mg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Schizofrena och paranoida tillstånd. Maniska psykoser. Organiska psykoser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Doseringen ska anpassas individuellt till patientens tillstånd. Små doser ska ges initialt och ökas till optimal effekt uppnås baserat på terapeutiskt svar.

Schizofreni och andra psykoser. Mani.

Initialt ges 50-100 mg dagligen varefter dosen snabbt ökas upp till optimal dos, i regel 300 mg. Underhållsdos är vanligen 100-200 mg dagligen.

På grund av den sederande effekten kan dagsdosen delas och större delen ges på kvällen.

Äldre patienter

Behandling av äldre patienter ska inledas med en låg dosering och en eventuell upptrappning av doseringen ska ske gradvis och långsammare än vad som är brukligt för vuxna patienter.

Barn och ungdomar

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, hematologiska dyskrasier, feokromocytom. Myasteni.

4.4 Varningar och försiktighet

I likhet med övriga neuroleptika ska klorprotixen användas med försiktighet till patienter med organiskt hjärnsyndrom, krampbenägenhet, uttalad leversjukdom och uttalad njursjukdom. Försiktighet tillråds också vid prostatahypertrofi. Försiktighet tillråds vid misstanke på trångvinkelglaukom som ej är under behandling.

Vid långtidsbehandling, speciellt i högre dosering, ska patienten övervakas noggrant och regelbundet bedömas för att avgöra om underhållsdosen kan sänkas.

Risk för utveckling av malignt neuroleptikasyndrom (hypertermi, rigiditet, växlande medvetandegrad, instabila autonoma funktioner) föreligger med varje neuroleptikum. Behandling: Preparatet utsättes. Symtomatisk behandling och intensivvård. Dantrolen och bromokriptin kan vara verksamma. Symtomen kan bestå i mer än en vecka efter utsättning av peroral neuroleptikaterapi och ännu längre vid depotbehandling med preparaten.

Muntorrheten kan vid långtidsbehandling ge tand- och munslemhinneskador. Tänderna bör noggrant rengöras med fluortandkräm 2 gånger/dag.

Hastigt utsättande av klorprotixen kan förknippas med utsättningssymtom. Utsättning bör därför ske gradvis, se avsnitt 4.8.

QT-intervall

Eftersom neuroleptika kan förlänga QT-intervallet tillrådes försiktighet vid behandling av patienter med uttalad bradykardi, hjärtkärlsjukdom och med ärftlig form av förlängning av QT-intervallet. Samtidig behandling med andra neuroleptika bör undvikas.

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 α -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.

Äldre

Behandling av äldre patienter ska ske med försiktighet och effekt och behov av behandlingen ska utvärderas kontinuerligt.

Cerebrovaskulära händelser

En omkring 3 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.

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

Användning hos barn och ungdomar under 18 år

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

Hjälpämnen

Truxal innehåller laktosmonohydrat och natrium.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda 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

Följande kombinationer med klorprotixen bör undvikas

Kodein bör undvikas då metabolismen (bioaktivering av kodein) hämmas av neuroleptika. Bromokriptin och kabergolin är dopaminreceptoragonister och bör därför inte kombineras med dopaminreceptorantagonister såsom klorprotixen.

Följande kombinationer med klorprotixen kräver försiktighet

Flertalet neuroleptika metaboliseras via levern av cytokrom P450 2D6. Samtidig behandling med potenta CYP 2D6-hämmare (t ex paroxetin, fluoxetin och kinidin) kan öka plasmakoncentrationerna av klorprotixen. Måttliga hämmare av CYP 2D6 är t ex duloxetin, sertralin och terbinafin medan svaga hämmare är t ex kloramfenikol, amiodaron, cimetidin, disulfiram, isoniazid, MAO-hämmare (t ex moklobemid), orala preventivmedel, buspiron och citalopram. Kombination med något av dessa läkemedel kräver därför försiktighet.

Samtidig behandling med neuroleptika och litium ökar risken för neurotoxiska biverkningar. Klorprotixen kan motverka effekten av levodopa genom dopaminreceptorblockad. Klorprotixen kan reducera effekten av adrenergt verkande läkemedel.

Klorprotixen kan förstärka den sedativa effekten av alkohol, barbiturater samt andra läkemedel med hämmande effekt på CNS.

Samtidig behandling med andra dopamin-receptorblockerande läkemedel ökar risken för extrapyramidala biverkningar.

Neuroleptika kan öka eller minska effekten av antihypertensiv behandling.

Den antihistaminerga effekten av klorprotixen kan minska eller helt blockera alkohol/disulfiramreaktionen.

Försiktighet tillrådes vid samtidig behandling med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet såsom andra neuroleptika, Klass IA och III antiarytmika, moxifloxacin, erytromycin, metadon, meflokin, tricykliska antidepressiva, litium eller cisaprid. Samtidig medicinering med läkemedel som kan ge upphov till elektrolytstörningar, såsom tiaziddiuretika (hypokalemi), bör beaktas då detta ökar risken för maligna arytmier (se även avsnitt 4.4). Samtidig behandling med läkemedel som kan höja koncentrationen av klorprotixen i blodet bör också beaktas i detta avseende.

Samtidig användning av klorprotixen och läkemedel med känd antikolinergisk aktivitet ökar antikolinergiska effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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.

Djurstudier är otillräckliga med avseende på reproduktionstoxicitet.

Amning

Klorprotixen passerar över i modersmjölk 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 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/eller 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 ordineras psykotropa läkemedel kan generellt förväntas ha nedsatt uppmärksamhet och koncentration antingen beroende på grundsjukdomen, behandlingen eller av båda. Patienten ska informeras om denna risk i samband med bilkörning eller handhavande av maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är mestadels dosberoende. Frekvens och allvarlighetsgrad är mest uttalade i början av behandlingen och minskar under den fortsatta behandlingen.

Extrapyramidala biverkningar kan inträffa, framförallt i början av behandlingen. Vid de flesta tillfällen kan dessa biverkningar kontrolleras tillfredsställande genom dosreduktion och/eller med antiparkinsonläkemedel. Rutinmässig profylaktisk användning av antiparkinsonläkemedel rekommenderas inte. Antiparkinsonläkemedel lindrar inte tardiv dyskinesi och kan förvärra detta. Dosreduktion eller, om möjligt, utsättning av klorprotixen-behandling rekommenderas. Vid bestående akatisi kan en bensodiazepin eller propranolol vara användbart.

Frekvenserna är tagna från litteratur och spontanrapporter. Frekvenserna definieras enligt följande:

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).

Hjärtat	Vanliga	Takykardi, palpitationer.
	Sällsynta	QT-förlängning.
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, agranulocytos.

Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Somnolens, yrsel.
	Vanliga	Dystoni, huvudvärk.
	Mindre vanliga	Tardiv dyskinesi, dyskinesi, parkinsonism, konvulsion, akatisi.
	Mycket sällsynta	Maligt neuroleptikasyndrom.
Ögon	Vanliga	Akkommodationsstörningar, synstörningar.
	Mindre vanliga	Okulogyration.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Sällsynta	Dyspné.
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet, salivhypersekretion.
	Vanliga	Konstipation, dyspepsi, illamående.
	Mindre vanliga	Kräkningar, diarré.
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Miktionsstörningar, urinretention.
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Ingen känd frekvens	Neonatalt utsättningssyndrom (se 4.6)
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hyperhidros.
	Mindre vanliga	Rash, pruritus, fotosensibilisering, dermatit.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi.
	Mindre vanliga	Muskelrigiditet.
Endokrina systemet	Sällsynta	Hyperprolaktinemi.
Metabolism och nutrition	Vanliga	Ökad aptit, ökad vikt.
	Mindre vanliga	Minskad aptit, minskad vikt.
	Sällsynta	Hyperglykemi, försämrad glukostolerans.
Blodkärn	Mindre vanliga	Hypotension, värmevallningar.
	Mycket sällsynta	Venös tromboembolisk sjukdom.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni, trötthet.
Immunsystemet	Sällsynta	Hypersensitivitet, anafylaktisk reaktion.
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Abnormalt leverfunktionstest.
	Mycket sällsynta	Gulsot.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Utebliven ejakulation, erektil dysfunktion.
	Sällsynta	Gynekomasti, galaktorré, amenorré.
Psykiska störningar	Vanliga	Insomnia, nervositet, agitation, minskad libido.

Hastigt utsättande av klorprotixen kan förknippas med utsättningssymtom. De vanligaste symtomen är illamående, kräkningar, anorexi, diarré, rinnoré, svettningar, myalgi, parestesier, insomnia, 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.

Klasseffekter

Behandling med neuroleptika kan ge upphov till förlängning av QT-intervallet. Fall av plötslig död som kan ha kardiell orsak (se avsnitt 4.4) har rapporterats vid behandling med sådana läkemedel. I likhet med andra neuroleptika har sällsynta fall av QT-förlängning, Torsades de Pointes, hjärtstillestånd, ventrikulära arytmier – ventrikelflimmer och ventrikeltakykardi rapporterats.

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

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet:

300-400 mg till 3-åring samt 2,5 g till vuxen gav letal intoxikation. 30 mg till 1½-åring samt 50 mg till 2-3-åringar gav måttlig intoxikation. 130 mg till 2½-åring gav mycket allvarlig intoxikation. 250-500 mg till vuxna gav efter ventrikeltömning lindrig, 400-1500 mg till vuxna gav måttlig, 1,5-2 g till vuxen gav efter ventrikeltömning allvarlig och 4,5 g till vuxen mycket allvarlig intoxikation.

Doser på 2,5-4 g kan vara letala, till barn ca 4 mg/kg. Det föreligger rapporter om att vuxna har överlevt intag på 10 g och en treåring intagit 1000 mg.

Symtom:

Somnolens, koma, extrapyramidala symtom, kramper, chock, hyper- eller hypotermi. I uttalade tillfällen njurpåverkan. Möjligheten till förlängd QT-tid och allvarliga arytmier bör beaktas.

Behandling:

Behandlingen är symtomatisk och understödjande. Ventrikelsköljning ska genomföras så snart som möjligt och aktivt kol kan ges. Åtgärder för att stödja respiratorisk och cirkulatorisk funktion ska initieras. Adrenalin ska inte ges då ytterligare blodtryckssänkning kan uppstå. Kramper kan behandlas med diazepam och extrapyramidala symtom med biperiden.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, tioxantenderivat
ATC-kod: N05AF03

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 D₁ och D₂ receptorer.

Klorprotixen har hög affinitet för 5-HT₂ receptorer och beta₁-adrenerga receptorer och liknar i detta avseende högdosfentiaziner, levomepromazin, klorpromazin och tioridazin och ett atypiskt neuroleptikum, klozapin. En hög histamin (H₁) 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 D₂ bindningsställen *in vitro* och den genomsnittliga dagliga antipsykotiska dosen.

I klinisk användning är klorprotixen ett högdos neuroleptikum med sedativa egenskaper. Klorprotixen förbättrar eller eliminerar ångest, tvångssymtom, psykomotorisk agitation, rastlöshet och insomni samt 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 klorprotixen 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.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Absorption vid peroral administration ger maximal serumkoncentration efter ca 2,4 timmar (intervall 1-4 timmar). Biotillgängligheten är ca 12 % (intervall 5-32 %).

Distribution

Distributionsvolymen (V_b)_{beta} är ca 15,5 l/kg. Plasmaproteinbindningen är mer än 99 %.

Biotransformation

Klorprotixen metaboliseras huvudsakligen genom sulfoxidation och N-demetylering av sidokedjan. I mindre utsträckning förekommer ringhydroxylering och N-oxidation. Metaboliterna saknar neuroleptisk effekt.

Elimination

Elimineringshalveringstiden ($T_{1/2 \text{ beta}}$) är ca 15 timmar (3-29 timmar). Systemisk plasma clearance (Cl_s) är ca 1,2 l/min.

Klorprotixen utsöndras i faeces och urin.

Klorprotixen passerar i små mängder över i bröstmjolk. Förhållandet mellan koncentration i mjolk och plasma varierar mellan 1,2-2,6.

Steady state nivåer i plasma uppnås efter ca två dagar.

Äldre patienter

Inga data föreligger.

Nedsatt leverfunktion

Inga data föreligger.

Nedsatt njurfunktion

Inga data föreligger.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns ingen preklinisk information som bedöms vara av betydelse för den kliniska säkerheten utöver den information som ges i andra delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Majsstärkelse

Laktosmonohydrat

Kopovidon

Glycerol (85 %)

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Talk
Magnesiumstearat

Dragering:
Järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter 25 mg: Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) innehållande 100 tabletter.
Tabletter 50 mg: Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) innehållande 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

Tabletter 25 mg 8384
Tabletter 50 mg 6075

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Tabletter 25 mg 1969-06-18/2008-01-01
Tabletter 50 mg 1960-02-29/2008-01-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-11-05