1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Thioridazin-neuraxpharm 25 mg Filmtabletten

Thioridazin-neuraxpharm 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Thioridazinhydrochlorid

Thioridazin-neuraxpharm 25 mg

1 Filmtablette enthält 25 mg Thioridazinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat

Thioridazin-neuraxpharm 200 mg

1 Filmtablette enthält 200 mg Thioridazinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Thioridazin-neuraxpharm 25 mg

Weiße, runde Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Thioridazin-neuraxpharm 200 mg

Weiße, runde Filmtablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe und Prägung „T 200“

Die Tablette kann in vier gleiche Teile geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Patienten mit chronischen Formen schizophrener und anderer Psychosen, bei denen psychomotorische Unruhe und Erregungszustände im Vordergrund stehen, insbesondere als Alternative oder Komedikation, wenn andere Standardtherapeutika nicht ausreichend wirksam sind.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung, Darreichungsform und Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage und die Schwere der Krankheit angepasst werden. Die antipsychotische Wirkung erreicht ihr Maximum zuweilen erst nach ein- bis dreiwöchiger Behandlung, während eine psychomotorisch dämpfende Wirkung sofort eintritt. Ein Behandlungsbeginn mit langsam ansteigender Dosierung wird für die ambulante Therapie vorgeschlagen. Bei stationärer Behandlung kann auch mit höheren Dosen begonnen werden, um eine rasche Wirkung zu erzielen. Abrupte starke Dosisänderungen sollten wegen des erhöhten Nebenwirkungsrisikos vermieden werden. Nach längerfristiger Therapie soll der Abbau der Dosis in sehr kleinen Schritten über große Zeiträume erfolgen. Die im Folgenden aufgeführten Tagesdosen können als Richtwerte gelten. Die Tagesdosis kann auf mehrere Einzeldosen verteilt werden.

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien

Ambulante Behandlung:

Täglich bis 200 mg Thioridazinhydrochlorid

Stationäre Behandlung:

Täglich bis 600 mg Thioridazinhydrochlorid

Höchstdosis pro Tag: 600 mg Thioridazinhydrochlorid

Dosierung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten kann in der Regel mit niedrigeren Dosen eine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden.

Dosierung bei Jugendlichen

Für Jugendliche wird eine Tagesgesamtdosis zwischen 1 und 2 mg Thioridazinhydrochlorid pro kg KG empfohlen.

Dosierung bei Kindern

Thioridazin-neuraxpharm sollte bei Kindern nur angewendet werden, wenn sämtliche therapeutischen Alternativen ausgeschlossen sind. In diesen Fällen wird für Kinder eine Tagesgesamtdosis zwischen 1 und 2 mg Thioridazinhydrochlorid pro kg KG empfohlen.

Dosierung bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist die Dosis zu reduzieren.

Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten sollen mit Flüssigkeit eingenommen werden.

Eine bestimmte Begrenzung der Anwendungsdauer ist nicht vorgesehen.

Zur Beendigung einer langandauernden Therapie ist eine graduelle Reduktion über Wochen erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Thioridazin oder einen der sonstigen Bestandteile
- schwere Herzkrankheiten, besonders klinisch relevante Herzrhythmusstörungen (z. B. Torsade de pointes, angeborenes QT-Syndrom)
- Kombination mit Medikamenten, für die eine mögliche Verlängerung des QTc-Intervalls bekannt ist
- Kombination mit Medikamenten, die das Cytochrom P450 2D6 - Isoenzym hemmen (z. B. Fluoxetin und Paroxetin)
- Kombination mit Medikamenten, die den Metabolismus von Thioridazin verlangsamen können (z. B. Fluvoxamin, Pindolol, Propranolol)
- angeborener oder erworbener Cytochrom P450 2D6 - Isoenzym-Mangel
- komatöse Zustände und schwere ZNS-Dämpfung
- hämatologische Störungen in der Anamnese (z. B. Knochenmarksdepressionen)
- Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese, wie z. B. schwere Photosensitivität oder Überempfindlichkeit gegen andere Phenothiazine
- Kinder
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre Krankheiten

Vor der Behandlung mit Thioridazin und regelmäßig während der Therapie sind EKG-Kontrollen durchzuführen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit anamnestischen Herz-Kreislaufkrankheiten, insbesondere bei älteren Patienten und solchen mit Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen, Herzrhythmusstörungen, Kreislauf-Labilität (siehe Abschnitt 4.3). Wie bei anderen Phenothiazinen wurde über eine Verlängerung des QTc-Intervalls, Herzrhythmusstörungen und sehr selten über „Torsade de pointes” (Schwindel, Herzklopfen oder Synkopen können Symptome sein) im Zusammenhang mit Thioridazin berichtet. Diese Veränderungen sind gewöhnlich dosisabhängig und treten insbesondere bei hohen Dosierungen auf. Niedrige Kalium-Blutspiegel können sie begünstigen. Daher ist vor Beginn der Thioridazin-Therapie der Serum-Kaliumspiegel zu kontrollieren und eine Hypokaliämie entsprechend zu substituieren. Patienten mit einem QTc-Intervall von mehr als 450 ms sollten nicht mit Thioridazin behandelt werden. Sollte während einer Therapie ein QTc-Intervall von mehr als 500 ms auftreten, ist die Thioridazin-Therapie zu unterbrechen.

Bei gleichzeitiger Medikation mit Präparaten, welche den Thioridazin-Plasmaspiegel erhöhen können, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Vereinzelt wurde über plötzliche Todesfälle (sudden death) bei Patienten unter Thioridazin berichtet. Obwohl solche Fälle retrospektiv schwierig zu interpretieren sind, könnten einzelne plötzliche Todesfälle bei jungen, scheinbar gesunden Patienten durch Herzrhythmusstörungen als Folge einer Behandlung mit Thioridazin verursacht worden sein.

Extrapyramidale Störungen

Eine Vielzahl neurologischer Syndrome, speziell das extrapyramidale System betreffend, treten infolge der Anwendung mancher antipsychotischer Präparate auf: akute Dystonie, Akathisie, Parkinsonismus und Spätdyskinesie. Obwohl das Risiko bei Thioridazin relativ gering erscheint und bei den geringeren Dosierungen praktisch verschwindet, ist es trotzdem möglich, dass extrapyramidale Symptome doch auftreten, speziell bei hohen (neuroleptischen) Dosen von Thioridazin.

Spätdyskinesien

In seltenen Fällen ist bei Patienten während der Thioridazin-Behandlung über das Auftreten von Spätdyskinesien berichtet worden. Obwohl kein klarer Zusammenhang

zwischen dem Entstehen dieses Syndroms und der Dauer der medikamentösen antipsychotischen Behandlung nachgewiesen worden ist, sollte ein Behandlungsabbruch oder eine Reduktion der Dosis auf das Minimum der wirksamen Dosis bei Patienten in Betracht gezogen werden, die während einer Thioridazin-Therapie Anzeichen und Symptome einer Spätdyskinesie entwickeln. Solche Symptome können sich graduell verschlimmern und sogar nach einem Behandlungsabbruch auftreten.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Dieses Syndrom ist in sehr seltenen Fällen im Zusammenhang mit Thioridazin beschrieben worden. Das maligne neuroleptische Syndrom ist eine potentiell tödliche Erkrankung, die durch Rigor, Hyperthermie, veränderte Bewusstseinslage und vegetative Dysfunktion (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, übermäßige Schweißsekretion und Herzrhythmusstörungen) charakterisiert ist. Weitere klinische Befunde umfassen erhöhte Kreatinkinase-Werte (CK), Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen.

Bei Patienten, die ein MNS oder hohes Fieber unklarer Genese ohne zusätzliche klinische Symptome eines MNS entwickeln, muss Thioridazin abgesetzt werden.

Patienten, die bereits schon einmal ein MNS hatten und unbedingt eine antipsychotische Therapie benötigen, müssen sorgfältig überwacht werden, da bei einer erneuten Therapie die Gefahr einer wiederholten Auslösung von MNS besteht.

Epileptische Anfallsschwelle

Viele neuroleptische Medikamente, inklusive Thioridazin, können die Anfallsschwelle herabsetzen und Entladungsmuster beim EEG induzieren, wie sie auch bei epileptischen Störungen auftreten. Trotzdem ist der Nutzen einer Behandlung mit Thioridazin bei der Behandlung von Verhaltensstörungen epileptischer Patienten aufgezeigt worden; in solchen Fällen sollte eine antikonvulsive Therapie beibehalten werden, wobei die Dosierung des Antipsychotikums graduell erhöht und die Möglichkeit von Interaktionen und Anpassungen der Dosierung des Antiepileptikums in Betracht gezogen werden muss (siehe Abschnitt 4.5).

Vegetatives Nervensystem (anticholinerge Eigenschaften)

Infolge seiner anticholinergen Eigenschaften sollte Thioridazin mit Vorsicht bei Patienten mit erhöhtem intraokulärem Druck, Engwinkelglaukom, Harnretention (z. B. bei Prostatahypertrophie) und chronischer Obstipation angewendet werden.

Hämatologie

Obwohl Thioridazin nur in seltenen Fällen Leukopenie oder Agranulozytose auslöst, sind - wie bei jeder Phenothiazin-Therapie - in den ersten drei oder vier Behandlungsmonaten regelmäßige Blutbildkontrollen durchzuführen; wenn im Laufe der Behandlung klinische Symptome auftreten, die auf Blutbildstörungen hinweisen, muss sofort eine Blutbildkontrolle durchgeführt werden. Der Patient sollte angehalten werden, bei Fieber, Zahnfleisch- und Mundschleimhautentzündungen, Halsschmerzen oder eitriger Angina sowie grippeähnlichen Symptomen keine Selbstmedikation durchzuführen, sondern umgehend den behandelnden Arzt aufzusuchen.

Blutdruck

Orthostatische Hypotonie wird bei Patienten unter Thioridazin häufig beobachtet. Bei Aufnahme einer Behandlung mit Thioridazin-neuraxpharm ist es ratsam, den Blutdruck zu überprüfen, speziell bei älteren Patienten und Patienten mit orthostatischer Hypotonie oder Kreislauflabilität.

Leberstörungen

Bei Patienten mit Leberschäden sind regelmäßige Kontrollen der Leberfunktion erforderlich.

Alkohol

Da Alkohol das Risiko hepatotoxischer Reaktionen sowie Hitzekollaps, Akathisie, Dystonie oder andere Störungen des ZNS verstärken kann, sollte der Genuss von Alkohol während der Thioridazin-Behandlung unterbleiben.

Geriatrische Patienten

Ältere Patienten scheinen eher zu orthostatischer Hypotonie zu neigen und zeigen eine erhöhte Sensitivität für die anticholinergen und sedativen Wirkungen von Phenothiazinen. Darüber hinaus sind sie anfälliger für extrapyramidale Nebenwirkungen wie Spätdyskinesien und Parkinsonismus. Sorgfältige Überwachung während der Behandlung und, falls nötig, Dosierungsanpassung sind deshalb ratsam (siehe Abschnitt 4.2).

Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz-Erkrankungen

Die Daten zweier großer Anwendungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz-Erkrankungen, die mit konventionellen (typischen) Antipsychotika behandelt wurden, einem leicht erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika Behandelten ausgesetzt sind. Anhand der vorliegenden Studiendaten kann eine genaue Höhe dieses Risikos nicht angegeben werden und die Ursache für die Risikoerhöhung ist nicht bekannt.

Thioridazin ist nicht zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenz-Erkrankungen zusammenhängen, zugelassen.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten cerebrovaskulären Ereignissen

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das Dreifache erhöhtes Risiko für unerwünschte cerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt. Thioridazin sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Thromboembolie-Risiko

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Thioridazin identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Toleranzentwicklung

Toleranz gegenüber den sedativen Effekten von Phenothiazinen und Kreuztoleranz zwischen antipsychotischen Medikamenten sind beschrieben worden. Toleranz ist möglicherweise auch Ursache des klinischen Phänomens der entzugsbedingten Dysfunktionen.

Warnhinweis

Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Thioridazin-neuraxpharm nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneistoffe, wie z. B. Fluoxetin und Paroxetin, die die Cytochrom P450 2D6 - Isoenzym-Aktivität hemmen, und andere Arzneistoffe, wie z. B. Fluvoxamin, Pindolol, Propranolol, können den Metabolismus von Thioridazin beträchtlich verlangsamen. Die daraus resultierenden erhöhten Serumkonzentrationen an Thioridazin können zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führen. Damit erhöht sich das Risiko für schwerwiegende und potentiell tödliche Herzrhythmusstörungen, wie Torsade de pointes - Arrhythmien. Dieses erhöhte Risiko kann auch auftreten bei der kombinierten Einnahme von Thioridazin mit Arzneistoffen, die ebenfalls eine Verlängerung des QTc-Intervalls bewirken können, im Rahmen eines additiven Effekts. Thioridazin darf auch nicht Patienten verordnet werden, bei denen ein genetischer Defekt die Ursache für die reduzierte Aktivität des Cytochrom P450 2D6 - Isoenzyms ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Pharmakokinetische Interaktionen

Cytochrom P450 2D6 - Metabolismus:

Thioridazin wird durch Cytochrom P450 2D6 metabolisiert und ist seinerseits ein Hemmer dieses Reaktionsweges. Die Wirkungen von Thioridazin können deshalb durch Substanzen wie Cimetidin, Fluoxetin, Paroxetin oder Moclobemid verstärkt und verlängert werden, die diese P450-Isoform ebenfalls hemmen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Thioridazin und Fluvoxamin kann zu einer Erhöhung des Thioridazin-Plasmaspiegels und somit zum Auftreten von toxischen Begleiterscheinungen führen.

Trizyklische Antidepressiva:

Gleichzeitige Verabreichung kann erhöhte Plasmaspiegel an trizyklischen Antidepressiva und/oder Phenothiazinen zur Folge haben. Als Folge davon sind Herzrhythmusstörungen bei Patienten beschrieben worden, die gleichzeitig Thioridazin und trizyklische Antidepressiva einnahmen.

Antiepileptika:

Phenothiazine, einschließlich Thioridazin, können die Anfallsschwelle erniedrigen.

Serumkonzentrationen von Phenytoin können durch den Einsatz von Thioridazin erhöht oder erniedrigt werden, und eine Dosierungsanpassung kann erforderlich werden. Gleichzeitige Einnahme von Carbamazepin hat keine Auswirkungen auf die Serumkonzentrationen von Thioridazin oder Carbamazepin ergeben.

Barbiturate:

Die gleichzeitige Anwendung mit Phenothiazinen kann reduzierte Serumkonzentrationen beider Wirkstoffe und eine erhöhte Wirkung beim Absetzen eines der beiden Stoffe zur Folge haben.

Antihypertensiva und β-Blocker (z. B. Pindolol, Propranolol):

Als Resultat der Hemmung des Metabolismus kann gleichzeitige Behandlung mit Phenothiazinen die Plasmakonzentrationen beider Wirkstoffe erhöhen, was potentiell schwere Hypotonie, Herzrhythmusstörungen oder ZNS-Nebenwirkungen zur Folge haben kann.

Antikoagulantien:

Die Komedikation mit Phenothiazinen kann eine Senkung der Prothrombinzeit verursachen, wahrscheinlich infolge von Enzymkompetition, was eine sorgfältige Überwachung der Plasma-Prothrombinzeit nötig macht.

Pharmakodynamische Interaktionen

ZNS-Depressoren:

Phenothiazine können die Effekte von Alkohol und anderen ZNS-dämpfenden Substanzen wie Benzodiazepinen, Maprotilin oder Narkosemitteln verstärken.

MAO-Hemmer:

Gleichzeitige Anwendung kann die sedative und anticholinerge Wirkung entweder des MAO-Hemmers oder der Phenothiazine verlängern und verstärken.

Lithium:

Schwere neurotoxische Komplikationen, extrapyramidale Nebenwirkungen und schlafwandlerische Episoden sind bei Patienten beschrieben worden, die gleichzeitig mit Lithium und Phenothiazinen, einschließlich Thioridazin, behandelt wurden.

Anticholinergika:

Gleichzeitige Verabreichung mit Phenothiazinen kann anticholinerge Nebenwirkungen verstärken, einschließlich atropinartiger Psychosen, schwerer Obstipation, paralytischem Ileus und hyperpyretischer Wirkungen, die potentiell zu einem Hitzschlag führen können. Gute Überwachung und Dosierungsanpassung werden deshalb erforderlich, wenn Thioridazin gleichzeitig mit Medikamenten wie Antihistaminika, trizyklischen Antidepressiva oder atropinartigen Stoffen verabreicht wird.

Antiparkinsonmittel:

Die Wirkungen sowohl von Levodopa wie auch von Thioridazin können gehemmt werden, wenn diese Präparate gleichzeitig verwendet werden.

Adrenerge Vasokonstriktoren:

Als Folge ihrer adrenolytischen Wirkung können Phenothiazine die blutdruckerhöhende Wirkung adrenerger Vasokonstriktoren (wie z. B. Ephedrin, Phenylephrin) herabsetzen.

Chinidin:

Gleichzeitige Verabreichung mit Thioridazin kann zu zusätzlicher myokardialer Depression führen.

Antiarrhythmika / Verlängerung des QTc-Intervalls:

Da Phenothiazine, einschließlich Thioridazin, EKG-Veränderungen wie Verlängerung des QTc-Intervalls zur Folge haben können, sollten sie mit Vorsicht verwendet werden bei Patienten, denen Medikamente mit ähnlichen Wirkungen verabreicht werden.

Thiazid-Diuretika:

Gleichzeitige Verabreichung von Phenothiazinen und Thiazid-Diuretika kann schwere Hypotonie zur Folge haben. Ferner kann eine von Thiazid-Diuretika verursachte Hypokaliämie die Thioridazin-induzierte Kardiotoxizität verstärken.

Antidiabetika:

Phenothiazine beeinflussen den Kohlenhydratstoffwechsel und können deshalb mit der Diabetesbehandlung interferieren.

Antazida, Antidiarrhoika:

Diese Medikamente können die gastrointestinale Resorption oral verabreichter Phenothiazine herabsetzen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine geeigneten kontrollierten Studien mit schwangeren Frauen vor. Embryotoxizitätsstudien an Tieren haben keinen teratogenen Effekt von Thioridazin nachweisen können. Das Präparat sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter die möglichen fetalen Risiken übersteigt.

Thioridazin passiert die Plazentaschranke. Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Thioridazin) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können.

Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Thioridazin tritt in die Muttermilch über und verursacht möglicherweise Schläfrigkeit und ein erhöhtes Risiko für Dystonie und Spätdyskinesien beim Kind. Mütter, die aus zwingenden Gründen mit Thioridazin-neuraxpharm behandelt werden, dürfen nicht stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da dieses Arzneimittel auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch verschwommene Sicht, Schläfrigkeit und andere ZNS-Beeinträchtigungen verursachen kann, ist das Reaktionsvermögen so weit verändert, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maß im Zusammenwirken mit Alkohol und anderen Arzneimitteln. Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefahrvolle Tätigkeiten unterbleiben (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Wie bei anderen Phenothiazinen sind die Nebenwirkungen von Thioridazin dosisabhängig und stellen gewöhnlich eine unerwünschte Akzentuierung der pharmakologischen Wirkungen dar. Die unten stehenden unerwünschten Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit Thioridazin beschrieben. Die meisten sind innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereichs milder und vorübergehender Natur. Schwerere Formen wurden hauptsächlich bei höheren Dosierungen beobachtet. Bei geringeren Dosen ist ihre Häufigkeit sehr gering und Nebenwirkungen, wie extrapyramidale Symptome oder Störungen des Blutbildes sind extrem selten.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 10 %)
Häufig (≥ 1 %, < 10 %)
Gelegentlich (≥ 0,1 %, < 1 %)
Selten (≥ 0,01 %, < 0,1 %)
Sehr selten (< 0,01 % oder unbekannt)

Zentralnervensystem

Sehr häufig: Sedierung und Schläfrigkeit.

Häufig: Schwindelgefühl.

Gelegentlich: Verwirrung, Agitiertheit, Halluzinationen, Reizbarkeit, Kopfschmerzen.

Selten: Pseudoparkinsonismus, Konvulsionen, extrapyramidale Symptome: Tremor, Rigor, Akathisie, Dystonie, Dyskinesie, Hyperkinesie, Spätdyskinesie.

Sehr selten: Depression, Schlafstörungen, Alpträume, psychotische Reaktionen, malignes neuroleptisches Syndrom.

Hinweis: Ausführungen zu extrapyramidalen Symptomen, Spätdyskinesie und malignem neuroleptischem Syndrom siehe in Abschnitt 4.4.

Vegetatives Nervensystem / anticholinerge Effekte

Häufig: Mundtrockenheit, Sehstörungen, Akkommodationsstörungen, Nasenverstopfung.

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Appetitlosigkeit, Harnretention oder Inkontinenz.

Selten: Blässe, Tremor.

Sehr selten: paralytischer Ileus.

Kardiovaskuläres System

Häufig: orthostatische Hypotonie.

Gelegentlich: EKG-Veränderungen wie Verlängerung des QTc-Intervalls, Tachykardie.

Selten: Herzrhythmusstörungen.

Sehr selten: Torsade de pointes, plötzlicher Tod (sudden death).

Hinweis: Weitere Einzelheiten zu kardiovaskulären Krankheiten siehe in Abschnitt 4.4.

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Fälle von Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose).

Endokrines System

Häufig: Galaktorrhö.

Gelegentlich: Amenorrhö, Menstruationsstörungen, Gewichtsveränderungen, Erektionsstörungen, Ejakulationsstörungen.

Selten: Priapismus.

Sehr selten: Anschwellung der Brüste, periphere Ödeme.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Unbekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6).

Blutbild

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose (siehe auch Abschnitt 4.4).

Sehr selten: Anämie, Leukozytose.

Leber

Gelegentlich: Abnormalitäten von Leberenzymwerten.

Selten: Hepatitis.

Haut

Selten: Dermatitis, Hautausschläge, Urtikaria, allergische Hautreaktionen, Photosensibilisierung.

Weitere Nebenwirkungen

Selten: Schwellung der Ohrspeicheldrüse, Hyperthermie, Atemdepression.

Selten wurde über eine Retinopathia pigmentosa nach Langzeitbehandlung berichtet, meistens bei Patienten mit Dosen oberhalb von 800 mg/Tag.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation können sein

Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, paralytischer Ileus, Nasenverstopfung, Harnretention, verschwommenes Sehen, Rhabdomyolyse, Schläfrigkeit, Desorientiertheit, Verwirrung, Agitiertheit, extrapyramidale Wirkungen, Hyperkinesie, Hyperthermie, Konvulsionen, Koma, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, schwere Hypotonie, Kollaps, Atemdepression, Atemstillstand, Lungenödem, Aspirationspneumonie.

Therapie

Sofortige, sorgfältige Überwachung und Monitoring von Herz-Kreislauf, Atmung und Zentralnervensystem sowie unterstützende, symptomatische Maßnahmen sind wichtig. Verabreichung hoher Dosen Aktivkohle wird empfohlen. Ebenfalls kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Erbrechen soll wegen der Gefahr dystonischer Reaktionen und einer eventuellen Aspiration des erbrochenen Mageninhaltes nicht gefördert werden.

Bei Hypotonie

Die Behandlung einer Hypotonie kann intravenöse Flüssigkeitszufuhr und Vasopressoren erfordern. Die potenten hemmenden α-adrenergen Eigenschaften der Phenothiazine lassen die Verabreichung von Vasopressoren mit gemischten α- und β-adrenergen Eigenschaften, einschließlich Adrenalin und Dopamin, nicht zu. Paradoxe Vasodilatation und Hypotonie können die Folge sein.

Bei Konvulsionen

Benzodiazepine und Barbiturate müssen vermieden werden, da sie die Phenothiazin-induzierte Atemdepression verstärken können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Neuroleptikum, Phenothiazin-Derivat.

ATC-Code: N05AC02

Thioridazin ist eine psychotrope Substanz aus der Reihe der Piperidyl-substituierten Phenothiazine. Thioridazin wirkt im Tierversuch antagonistisch auf Dopamin-D_1- und -D_2-Rezeptoren.

Thioridazin blockiert die Dopamin-Rezeptoren insbesondere im limbischen System, was in höherer Dosierung seine ausgeprägte antipsychotische Wirkung erklärt, und in wesentlich geringerem Maße diejenigen im Bereich des nigrostriatalen Systems, weshalb extrapyramidale Nebenwirkungen sowie die Spätdyskinesie selten sind.

Bei der Verdrängung von ^{3}H-Spiroperidol vom Dopaminrezeptor des Schweinestriatums wird eine halbmaximale Sättigungskonstante von 530 nmol/l gemessen. Durch den Dopaminantagonismus wird die Prolaktinsekretion erhöht, eine Verminderung der Apomorphin- und Amphetaminhyperaktivität, eine Unterdrückung apomorphininduzierten Erbrechens sowie eine Katalepsie (Beibehaltung einer Körperhaltung, auch wenn sie unbequem ist) und eine Unterdrückung des bedingten Fluchtreflexes bewirkt. Außerdem wirkt Thioridazin antagonistisch auf α-adrenerge, cholinerge, histaminerge (H_1 stärker als H_2) und serotonerge Rezeptoren. Bei einer chronischen Gabe kann es zu einer Erhöhung der postsynaptischen Dopaminrezeptorendichte in bestimmten Regionen kommen. Für verschiedene Teilwirkungen ist Toleranzentwicklung beobachtet worden.

Das klinische Wirkprofil ist durch eine antipsychotische Wirkung (Reduktion von Wahn, Halluzinationen, Denkstörungen, Ich-Störungen) sowie therapeutisch günstige Beeinflussung katatoner Erregung (eine Form der Geistesschwäche mit Muskelverspannung) und affektiver Gespanntheit charakterisiert. Darüber hinaus wirkt Thioridazin stark sedierend.

In höheren Dosen wirkt Thioridazin als Neuroleptikum und kontrolliert schwere psychotische und nicht psychotische mentale Störungen.

Thioridazin hat eine große therapeutische Breite und wird in den angegebenen Dosen gut vertragen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Thioridazinhydrochlorid wird nach oraler Gabe rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach oraler Gabe ist Thioridazin nach einer Stunde im Blut nachweisbar. Die maximalen Plasmaspiegel werden nach 2 - 4 Stunden, allerdings um 2 - 4 Stunden verspätet bei Retardtabletten (entspricht 4 - 8 Stunden), erreicht.

Die Plasmaspiegel zeigen starke interindividuelle Schwankungen. Nach Gabe von

100 mg Thioridazinhydrochlorid (10 Probanden) wurden innerhalb von 1,25 - 4 h C_{max}-Werte zwischen 130 und 520 ng/ml gemessen. Ein Steady-state wird nach ca. einer Woche erreicht, seine Höhe unterliegt aber starken interindividuellen Schwankungen. Nach Absetzen ist die Substanz 100 - 120 h im Blut nachweisbar. Plasmaspiegel, bei denen therapeutische Wirkungen erreicht wurden, lagen im Bereich zwischen 0,05 und 2,82 µg Thioridazin/ml nach Dosen von 100 - 800 mg. Die Metaboliten Mesoridazin, Sulforidazin und Ringsulfoxid wurden zu 0,2 - 1,6; 0 - 0,6 bzw. 0,06 - 4 µg/ml bestimmt.

Thioridazin zeigt eine hohe Plasmaeiweißbindung (> 95 %). Bei 48 Patienten betrug der nicht an Plasmaproteine gebundene Anteil von Thioridazin im Durchschnitt 0,15 %. Die Metaboliten Mesoridazin und Sulforidazin besitzen einen nicht an Plasmaproteine gebundenen freien Anteil von 1,66 bzw. 1,17 %. Das Verteilungsvolumen von Thioridazin beträgt nach einmaliger oraler Gabe von 100 mg 204 l und erhöht sich nach Mehrfachgabe von 100 mg auf 400 l. Die Substanz hat ein relatives Verteilungsvolumen von 10 l/kg. Bei jüngeren Patienten wurde nach einmaliger oraler Gabe von 200 mg ein Verteilungsvolumen von 3,5 l/kg bestimmt.

Thioridazin unterliegt einer starken Metabolisierung durch Cytochrom P450 2D6, vornehmlich in der Leber. Dabei entstehen wenigstens zwei ähnlich aktive Metabolite, nämlich Mesoridazin (Thioridazin-2-sulfoxid) und Sulforidazin (Thioridazin-2-sulfon). Außerdem werden ein nicht antipsychotisch wirksames Ring-Sulfoxid mit kardiovaskulärer Wirkung und ein N-Demethyl-Metabolit mit noch unklarer Funktion gebildet. Darüber hinaus wurden Disulfoxide und Disulfone gefunden.

Thioridazin und seine wichtigsten Metaboliten (Sulforidazin und Mesoridazin) überwinden die Blut-Hirn-Schranke und konnten in der cerebrospinalen Flüssigkeit nachgewiesen werden. Die gesamte Liquor-Konzentration der zwei Metaboliten ist höher als die der Ausgangssubstanz im Serum. Dies bedingt, dass beide Metabolite signifikant zur antipsychotischen Wirkung beitragen.

Die Exkretion erfolgt hauptsächlich über den Faeces (50 %), aber auch über die Nieren (weniger als 4 % des unveränderten Wirkstoffs und ungefähr 30 % als Metabolite). Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt ungefähr 10 Stunden.

Thioridazin überwindet die Plazentaschranke und tritt in die Muttermilch über.

Die relative systemische Bioverfügbarkeit von Thioridazin (Lösung per os gegen i.m.) liegt bei 60 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Die für Thioridazin ermittelten LD_{50}-Werte betrugen für die verschiedenen Spezies (Maus, Ratte, Kaninchen) 490, 1600 bzw. 1100 mg/kg nach einmaliger oraler Verabreichung und 47, 55 bzw. 18,3 mg/kg nach intravenöser Gabe.

b) Chronische Toxizität

In einer 1-Jahresstudie wurde ab Dosen von 50 mg/kg die Gewichtszunahme von Ratten dosisabhängig gehemmt; sonstige dosisabhängige toxische Effekte wurden nicht beobachtet.

Bei der chronischen oralen Verabreichung an Hunde in Dosen von 20, 60 und 100 mg/kg über 26 Wochen wurden Sedierung, Inappetenz, Tremor und Mydriasis festgestellt; die anfänglich reduzierte Futteraufnahme, Tremor und Pupillenerweiterung normalisierten sich innerhalb der ersten Behandlungswochen. Sedierung und Tremor dürften dabei durch die pharmakologische Aktivität der Substanz begründet sein; die Inappetenz ist wahrscheinlich eine Folge der Sedierung. Es wurde keine toxische Wirkung auf bestimmte Organe festgestellt.

c) Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

Aus den durchgeführten Mutagenitätsprüfungen (Ames-Test, zytogenetische Analyse von Knochenmarkzellen des chinesischen Hamsters, Knochenmark-Microkerntest und Dominant-Letal-Test an Mäusen) ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential von Thioridazin. Studien zum Risiko karzinogener Wirkungen von Thioridazin fehlen. Bei der langjährigen Anwendung am Menschen haben sich jedoch keine Hinweise auf kanzerogene Eigenschaften ergeben.

d) Reproduktionstoxizität

Untersuchungen zur Teratogenität und Embryotoxizität zeigten bei Mäusen positive Befunde (Missbildungen in Form von Gaumenspalten), die aber auf eine erhöhte Empfindlichkeit der Spezies zurückgeführt wurden. In teratologischen Studien an Ratten und Kaninchen wurden Dosen bis 50 mg/kg/Tag von den Muttertieren gut vertragen. In maternal-toxischen Dosen kam es zu einer Zunahme von fetalen Retardierungen sowie der Sterblichkeit der Nachkommen. Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

Beobachtungen über den Schwangerschaftsverlauf unter Thioridazin beim Menschen liegen nur in wenigen Fällen vor, so dass eine Risikoabschätzung nicht möglich ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Povidon (K 30)
Crospovidon
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hypromellose
Talkum
Propylenglycol

<u>Zusätzlich in Thioridazin-neuraxpharm 200 mg:</u>

Carmellose-Natrium

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC-/Aluminiumfolie

Packungen mit 20, 50 und 100 Filmtabletten

Klinikpackungen mit 250 (5 x 50) und 1000 (10 x 100) Filmtabletten (Bündelpackungen)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Thioridazin-neuraxpharm 25 mg:
6200555.03.00

Thioridazin-neuraxpharm 200 mg:
6200555.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.01.2003

10. STAND DER INFORMATION

09/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig