

Melleril®/Melleretten®

NOVARTIS PHARMA

AMZV 9.11.2001

Zusammensetzung

Melleril

Wirkstoff: Thioridazini hydrochloridum.

Hilfsstoffe

Filmtabletten: Color.: E 132 (ausser 25 mg); Excip. pro compr. obduct.

Retard-Tabletten: Excip. pro compr.

Melleretten

Wirkstoff: Thioridazinum ut Thioridazini hydrochloridum.

Hilfsstoffe

Tropflösung: Aromatica, Conserv.: E 216, E 218, Excip. ad sol. pro 1 ml corresp. 30 guttae corresp. Ethanolum 3% V/V.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Melleril

Filmtabletten zu 10 mg, 25 mg und 50 mg.

Retard-Tabletten zu 30 mg (2-teilbar) und 200 mg (4-teilbar).

Melleretten

Tropflösung (3%) zu 30 mg/ml.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Schizophrenie bei Erwachsenen bei inadäquatem Ansprechen auf andere Antipsychotika.

Dosierung/Anwendung

Übliche Dosierung

Vor Beginn der Behandlung muss eine EKG-Untersuchung und eine Bestimmung des Serumkaliums erfolgen. Das Serumkalium sollte vor Beginn der Behandlung normalisiert werden und Patienten mit

einem QT_C-Intervall >450 msec sollten von der Behandlung ausgeschlossen werden. Eine Kontrolle des EKG ist auch unter der Behandlung, insbesondere bei Dosiserhöhung empfohlen. Bei einem QT_C >500 msec muss Thioridazin abgesetzt werden.

Dosierung und Einnahmezeiten sind nach Art und Schwere der Symptome individuell anzupassen. Die Initialdosis soll sich am unteren Ende der nachstehend genannten Dosisbereiche befinden; die Dosis ist allmählich zu steigern, bis die therapeutische Wirkung erreicht ist. Eine Bestimmung der Thioridazin-Plasmaspiegel bei Dosisanpassungen ist empfohlen, insbesondere bei älteren Patienten, um die Nebenwirkungen zu reduzieren, da Nebenwirkungen bei Plasmaspiegeln über 2,4 mg/l eventuell zunehmen.

Die übliche Startdosis ist 150-300 mg/d mit langsamer Dosissteigerung bis maximal 800 mg/d.

Aus Gründen des Handlings liegt die Tagesdosis der Melleretten Tropflösung im Bereich von 10-75 Tropfen = 10-75 mg Thioridazin.

Normalerweise werden 2 bis 3 Wochen oder mehr benötigt, um bei hospitalisierten Schizophrenen eine positive Wirkung der Behandlung nachzuweisen. Bei chronisch psychotischen Patienten können 6 Wochen bis 6 Monate Behandlung erforderlich sein, bis sich der maximale therapeutische Erfolg einstellt. Im Gegensatz dazu zeigt sich eine Verbesserung bei akut psychotischen Patienten innert 24 bis 48 h.

Die optimale Dosierung antipsychotischer Präparate ist bisweilen schwierig zu ermitteln und eine flexible Therapie mit Dosisanpassungen an wechselnde klinische Anforderungen kann erforderlich sein. Dies kann ebenfalls dazu beitragen, das Auftreten von Nebenwirkungen zu reduzieren. Wird eine Langzeittherapie abgebrochen, wird eine stufenweise Dosisreduktion über mehrere Wochen empfohlen, da ein abruptes Absetzen neuroleptischer Präparate bei einigen Patienten mit hohen oder langdauernden Dosierungen Symptome wie Nausea, Erbrechen, Verdauungsstörungen, Zittern, Schwindel, Angstgefühl, Agitiertheit und Schlaflosigkeit wie auch transiente dyskinetische Anzeichen zur Folge haben kann. Diese können fälschlich als Anzeichen einer beginnenden depressiven oder psychotischen Episode gedeutet werden.

Spezielle Dosierungshinweise

Bei Patienten mit Untergewicht, Leber- oder Nierenleiden und bei älteren Patienten empfehlen sich niedrige Initialdosen und langsame Dosissteigerung.

Art der Anwendung

Die Tagesdosen sind gewöhnlich auf 2-4 Einzeldosen aufzuteilen.

Die Retard-Tabletten sind unzerkaut zu schlucken.

Melleretten Tropflösung: Die Tropfen sollen vor der Einnahme mit Wasser oder Fruchtsaft verdünnt werden.

Bei Verdünnung der Melleretten Tropflösung mit Wasser kann die Lösung infolge eines feinen Niederschlags des Wirkstoffes trüb werden. Obwohl Wirksamkeit und Verträglichkeit des Präparates durch diese Trübung nicht beeinträchtigt werden, sollten verdünnte Lösungen sofort eingenommen werden.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen Thioridazin oder einen der anderen Bestandteile des Präparates.

Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese wie z.B. Photosensibilität oder Überempfindlichkeit gegen andere Phenothiazine.

Schwere Herzkrankheiten, Vorgeschichte von Arrhythmien, insbesondere klinisch relevante Arrhythmien wie z.B. «Torsade de pointes». Kongenitales QT-Syndrom.

CYP 2D6 «Poor Metabolizers».

Gleichzeitige Verabreichung von Thioridazin mit CYP 2D6-Inhibitoren, z.B. Cimetidin, SSRIs (Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin), Moclobemid, Propranolol, Pindolol, Bupropion, und mit Substanzen, welche das QT_C-Intervall verlängern.

Komatöse Zustände oder schwere ZNS-Dämpfung.

Schwere hämatologische Zustände in der Anamnese wie z.B. Knochenmarksdepression.

Kinder und Jugendliche.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Anticholinergische Eigenschaften: Infolge seiner anticholinergischen Eigenschaften sollte Melleril/Melleretten mit Vorsicht bei Patienten mit erhöhtem intraokulären Druck, Engwinkelglaukom, Harnretention (z.B. bei Prostatahypertrophie) und chronischer Obstipation angewendet werden.

Kardiovaskuläre Krankheiten: Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Herz-Kreislaufkrankheiten in der Anamnese, insbesondere bei älteren Patienten und solchen mit Herzinsuffizienz, Überleitungsstörungen, Arrhythmien, Kongenitalem QT-Syndrom (s. «Kontraindikationen»), Kreislauf-Labilität. Über eine Verlängerung des QT-Intervalls, Herzstillstand, kardiale Arrhythmien und sehr selten über «Torsade de pointes» in Zusammenhang mit Thioridazin wurde berichtet. Isolierte Fälle hatten einen fatalen Ausgang. Diese Veränderungen treten dosisabhängig auf, niedrige Magnesium- und Kalium-Blutspiegel können sie begünstigen. Deshalb ist vor Behandlung und bei Dosiserhöhung die Durchführung eines EKGs und Bestimmung des Serumkaliums angeraten (s. «Dosierung/Anwendung»). Gleichzeitige Verabreichung von Medikamenten, welche den Thioridazin-Plasmaspiegel erhöhen können, sind kontraindiziert (s. «Kontraindikationen» und «Interaktionen»). Vereinzelt wurde über plötzliche Todesfälle berichtet, bei welchen eine Thioridazin-Behandlung involviert war. Obwohl solche retrospektiven Fälle schwierig zu interpretieren sind, könnten einzelne plötzliche Todesfälle bei scheinbar gesunden jungen Individuen durch Arrhythmien als Folge einer Behandlung mit Thioridazin verursacht worden sein.

Da ähnlich wie bei anderen Neuroleptika ein erhöhtes Risiko zu thromboembolischen Komplikationen beobachtet wurde, was möglicherweise Folge der Immobilisation ist, ist darauf zu achten, dass die Patienten nicht bettlägerig werden. In letzterem Falle ist eine Thromboseprophylaxe zu empfehlen.

Blutdruck: Orthostatische Hypotonie wird bei Patienten unter Thioridazin häufig beobachtet. Bei Aufnahme einer Behandlung mit Melleril/Melleretten ist es ratsam, den Blutdruck zu überprüfen, speziell bei Betagten und Patienten mit orthostatischer Hypotonie oder Kreislauf-Labilität.

Malignes neuroleptisches Syndrom: Dieses Syndrom ist in sehr seltenen Fällen im Zusammenhang mit Thioridazin beschrieben worden. Das maligne neuroleptische Syndrom ist eine potentiell tödliche Störung, die durch Rigor, Hyperthermie, veränderte Bewusstseinslage und vegetative Dysfunktion (unregelmässiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Diaphoresis und kardiale Dysrhythmie) charakterisiert ist. Weitere klinische Befunde umfassen erhöhte Kreatinphosphokinasewerte, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen.

Wenn ein malignes neuroleptisches Syndrom auftritt und bei Patienten mit unerklärtem hohem Fieber ohne zusätzliche klinische Manifestationen eines malignen neuroleptischen Syndroms muss Melleril/Melleretten abgesetzt werden.

Falls bei einem Patienten eine medikamentöse antipsychotische Behandlung nach der Erholung von einem malignen neuroleptischen Syndrom erforderlich ist, muss die Wiederaufnahme der medikamentösen Therapie sorgfältig abgewogen werden, da Fälle von Wiederauftreten des malignen neuroleptischen Syndroms beschrieben wurden.

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 Melleril/Melleretten 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 (s. «Interaktionen»).

Extrapyramidale Störungen: Eine Vielzahl neurologischer Syndrome, speziell das extrapyramidale System betreffend, treten bei der Anwendung mancher antipsychotischer Präparate auf: akute Dystonie, Akathisie, Parkinsonismus und Spät-Dyskinesien. Obschon das Risiko bei Thioridazin relativ gering erscheint und bei den niedrigeren Dosierungen praktisch nicht vorhanden ist, können extrapyramidale Symptome, speziell bei hohen (neuroleptischen) Dosen von Melleril/Melleretten auftreten.

Spät-Dyskinesien: In seltenen Fällen ist bei Patienten unter Thioridazinbehandlung über das Auftreten von Spät-Dyskinesien berichtet worden. Obschon kein klarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieses Syndroms und der Dauer der medikamentösen antipsychotischen Behandlung nachgewiesen worden ist, sollte bei Patienten, die während einer Thioridazin-Therapie Anzeichen und Symptome einer Spät-Dyskinesie entwickeln, ein Behandlungsabbruch oder eine Reduktion der Dosis auf das Minimum der wirksamen Dosis in Betracht gezogen werden. Solche Symptome können sich graduell verschlimmern und sogar nach einem Behandlungsabbruch auftreten.

Hämatologie: Obwohl Thioridazin nur in seltenen Fällen Leukopenie oder Agranulozytose auslöst, sind - wie bei jeder Phenothiazin-Therapie - in den ersten drei bis vier Behandlungsmonaten regelmässige Blutbildkontrollen durchzuführen; wenn im Laufe der Behandlung klinische Symptome auftreten, die auf Blutbildstörungen hinweisen, muss sofort eine Blutbildkontrolle durchgeführt werden.

Leberstörungen: Bei Patienten mit Leberleiden 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 während der Thioridazin-Therapie darauf verzichtet werden.

Besondere klinische Situationen

Alterspatienten: Ältere Patienten scheinen eher zu orthostatischer Hypotonie zu neigen und zeigen eine erhöhte Sensitivität für die anticholinergischen und sedativen Wirkungen von Phenothiazinen. Darüber hinaus sind sie empfindlicher für extrapyramidale Nebenwirkungen wie Spät-Dyskinesien und Parkinsonismus. Sorgfältige Überwachung während der Behandlung und, falls nötig, Dosierungsanpassung sind deshalb ratsam (s. «Dosierung/Anwendung»).

Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen

CYP 2D6: Die Thioridazinspiegel können bei gleichzeitiger Gabe eines CYP 2D6-Hemmers wie Cimetidin, Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin, Moclobemid, Bupropion, Pindolol, Propranolol u.a. erhöht werden. Thioridazin ist selbst ein Inhibitor von CYP 2D6. Gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, welche über CYP 2D6 metabolisiert werden, ist kontraindiziert (s. «Kontraindikationen»).

Trizyklische Antidepressiva: Gleichzeitige Verabreichung von über CYP 2D6 metabolisierten Medikamenten ist kontraindiziert (s. «Kontraindikationen»). Gleichzeitige Verabreichung führt zu erhöhten Plasmawerten von trizyklischen Antidepressiva und/oder Phenothiazinen. Als Folge davon sind Herz-Arrhythmien bei Patienten beschrieben worden, die gleichzeitig Thioridazin und trizyklische Antidepressiva einnahmen (s. CYP 2D6 Metabolismus).

Antipsychotika: Gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, welche über CYP 2D6 metabolisiert werden, ist kontraindiziert (s. «Kontraindikationen»).

Beta-Adrenorezeptorenblocker: Die gleichzeitige Gabe von Beta-Adrenorezeptorenblockern kann zu erhöhten Plasma-Phenothiazin-Spiegeln führen. Gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, welche über CYP 2D6 metabolisiert werden, ist kontraindiziert (s. «Kontraindikationen»).

Antiepileptika: Die Serumkonzentrationen von Phenytoin können durch Thioridazin erhöht oder erniedrigt und eine Dosierungsanpassung kann erforderlich werden. Die gleichzeitige Einnahme von Carbamazepin und Thioridazin hat keine Auswirkungen auf die Serumkonzentrationen weder von Thioridazin noch Carbamazepin ergeben. Die gleichzeitige Anwendung von Phenobarbital und Thioridazin kann reduzierte Serumkonzentrationen beider Wirkstoffe und eine verstärkte Wirkung beim Absetzen eines der beiden Stoffe zur Folge haben. Phenothiazine, einschliesslich Thioridazin, können die Anfallsschwelle erniedrigen und so auch zu pharmakodynamischen Interaktionen führen.

Antazida, Antidiarrhoika: Diese Medikamente können die gastrointestinale Resorption oral verabreichter Phenothiazine herabsetzen.

Pharmakodynamische Interaktionen

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

MAO-Hemmer: Gleichzeitige Anwendung kann die sedative und anticholinerge Wirkung verstärken.

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

Antiparkinson-Therapeutika: Die Wirkungen sowohl von Levodopa wie auch von Thioridazin können vermindert werden, wenn diese Präparate gleichzeitig verwendet werden.

Adrenergische Vasokonstriktoren: Als Folge ihrer adrenergetischen Wirkung können Phenothiazine die blutdrucksteigernde Wirkung adrenergischer Vasokonstriktoren (wie z.B. Ephedrin, Phenylephrin) herabsetzen.

Anticholinergika: Gleichzeitige Verabreichung mit Phenothiazinen kann anticholinergische Nebenwirkungen verstärken, einschliesslich atropinartige Psychosen, schwere Obstipation, paralytischer Ileus und hyperpyretische 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.

Antiarrhythmika/Verlängerung des QT-Intervalls: Bei gleichzeitiger Verabreichung von Antiarrhythmika und Thioridazin ist Vorsicht geboten, da sich die Wirkungen addieren können. Substanzen mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls sind kontraindiziert (s. «Kontraindikationen»). Gleichzeitige Verabreichung von Chinidin mit Thioridazin kann zu zusätzlicher myokardialer Depression führen.

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

Antidiabetika: Phenothiazine beeinflussen den Kohlenhydratstoffwechsel und können deshalb mit der Diabetes-Behandlung interferieren.

Antikoagulantien: Co-Medikation mit Phenothiazinen kann eine Senkung der Prothrombinzeit verursachen, was eine sorgfältige Überwachung der Plasma-Prothrombinzeit nötig macht.

Schwangerschaft/Stillzeit

Es liegen keine kontrollierten Studien mit schwangeren Frauen vor. Embryotoxizitätsstudien an Tieren haben keinen teratogenen Effekt von Thioridazin nachweisen können. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Thioridazin passiert die Plazentarschranke, tritt in die Muttermilch über und verursacht dabei möglicherweise Schläfrigkeit und ein erhöhtes Risiko für Dystonie und Spät-Dyskinesie beim Kind. Von der Anwendung von Thioridazin während der Stillzeit sollte deshalb abgesehen werden bzw. Mütter, die Thioridazin einnehmen, sollten nicht stillen.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Melleril/Melleretten beeinträchtigen die Reaktionsfähigkeit, die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit Werkzeuge und Maschinen zu bedienen.

Patienten unter Thioridazin-Therapie sollten davor gewarnt werden, dass Sehstörungen, Schläfrigkeit und andere ZNS-Symptome (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen») auftreten können. In diesen Fällen sollten sie kein Fahrzeug führen, keine Maschinen bedienen oder andere Tätigkeiten ausüben, die Reaktionsvermögen erfordern. Patienten sollten ebenfalls davor gewarnt werden, dass Alkohol oder andere Drogen diese Effekte verstärken können (s. «Interaktionen»).

Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen von Melleril/Melleretten sind dosisabhängig und im Allgemeinen 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 im Blutbild sind sehr selten. Arrhythmien, Verlängerungen der QT-Zeit mit «Torsade de pointes» und thromboembolische Ereignisse sind beobachtet worden (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Im Folgenden sind die unerwünschten Wirkungen nach Organsystemen zusammengefasst.

Frequenzabschätzungen (nach CIOMS): Sehr häufig $\geq 10\%$, häufig $\geq 1\%$ bis $< 10\%$, gelegentlich $\geq 0,1\%$ bis $< 1\%$, selten $\geq 0,01\%$ bis $< 0,1\%$, sehr selten $< 0,01\%$.

Blut

Selten: Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie.

Sehr selten: Anämie, Leukozytose.

Endokrines System

Häufig: Galaktorrhoe.

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

Selten: Priapismus.

Sehr selten: Anschwellung der Brüste, periphere Oedeme.

Zentralnervensystem

Sehr häufig: Sedation und Schläfrigkeit ($> 10\%$).

Häufig: Schwindelgefühl.

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

Selten: Pseudoparkinsonismus, Konvulsionen, extrapyramidale Symptome (Tremor, Rigor, Akathisie, Dyskinesie, Dystonie, Hyperkinesie, Spät-Dyskinesien), Atemdepression.

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

Hinweis: weitere Einzelheiten zu extrapyridalen Symptomen, Spät-Dyskinesie und malignem neuroleptischem Syndrom s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Autonomes Nervensystem/anticholinergische Effekte

Häufig: Mundtrockenheit, Sehstörungen, Akkomodationsstörungen, Nasenverstopfung.

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

Selten: Blässe.

Sehr selten: Paralytischer Ileus.

Sinnesorgane

Selten: Schwellung der Ohrspeicheldrüse

In seltenen Fällen wurde über eine Retinopathia pigmentosa nach Langzeit-Behandlung berichtet, meistens bei Patienten mit Dosen oberhalb der empfohlenen Maximaldosis von 800 mg/d.

Kardiovaskuläres System

Häufig: Orthostatische Hypotonie.

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

Selten: Arrhythmien.

Sehr selten: Torsades de pointes und Herzstillstand, die beide zum Tod führen können, plötzlicher Tod.

Hinweis: weitere Einzelheiten zu kardiovaskulären Erkrankungen s. «Kontraindikationen» sowie «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Leber

Gelegentlich: Erhöhte Leberenzymwerte.

Selten: Hepatitis.

Haut

Selten: Dermatitis, Effloreszenzen, Urticaria, allergische Hautausschläge, Photosensibilität.

Allgemeine Störungen

Selten: Hyperthermie.

Überdosierung

Bei Intoxikationen muss ein kardiovaskuläres Monitoring vorgenommen werden und es sollte die Möglichkeit der künstlichen Beatmung gegeben sein.

Symptome: Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, paralytischer Ileus, Nasenverstopfung, Harnretention, verschwommenes Sehen, Rhabdomyolyse, Desorientiertheit, Verwirrung, Agitiertheit, Schläfrigkeit, extrapyramidale Wirkungen, Hyperkinesie, Hyperthermie, Konvulsionen, Koma, Torsades de pointes, Arrhythmie, Herzstillstand, Tachykardie, schwere Hypotonie, Kollaps, Tod, Atemdepression, Atemstillstand, Lungenödem.

Therapie: Verabreichung hoher Dosen Aktivkohle wird empfohlen, eine Magenspülung* kann ebenfalls in Betracht gezogen werden. Das Erbrechen soll nicht gefördert werden wegen der Gefahr dystonischer Reaktionen und einer eventuellen Aspiration des erbrochenen Mageninhaltes.

Unterstützende, symptomatische Behandlung unter sorgfältiger Überwachung von Herz-Kreislauf, Atmung und Zentralnervensystem.

Bei Hypotonie: Die Behandlung einer Hypotonie kann intravenöse Flüssigkeitszufuhr und Vasopressoren erfordern. Die potenten alpha-adrenolytischen Eigenschaften der Phenothiazine lassen die Verabreichung von Vasopressoren mit gemischten alpha- und beta-adrenergischen Eigenschaften, inklusive Adrenalin und Dopamin, nicht zu. Paradoxe Vasodilatation und Hypotonie können die Folge sein.

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

* *Anmerkung:* Bei akuter Überdosierung mit Melleril-200-Retard-Tabletten ist der Magenschlauch mit dem grösstmöglichen Durchmesser zu verwenden (min. 12 mm).

Eigenschaften/Wirkungen

ATC Code: N05AC02

Der Wirkstoff von Melleril/Melleretten, Thioridazin, gehört zur Klasse der Phenothiazine. Das pharmakologische Profil von Thioridazin ähnelt dem anderer Phenothiazine, unterscheidet sich aber im Vergleich zu anderen Präparaten dieser Klasse durch weniger extrapyramidale Nebenwirkungen, seine relativ stark sedative und angstlösende, seine mässig stark hypotensive und seine geringe antiemetische Wirkung.

Melleril/Melleretten ist ein Neuroleptikum und lindert schwere Symptome einer Schizophrenie.

Für Thioridazin wurde eine dosisabhängige Verlängerung des QT Intervalls nachgewiesen. Infolgedessen besteht ein erhöhtes Risiko potentiell lebensbedrohender ventrikulärer Arrhythmien wie Torsade de pointes.

Pharmakotoleranz: 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 (s. «Dosierung/Anwendung»).

Die flüssige Darreichungsform eignet sich speziell für die Anwendung in der Geriatrie.

Pharmakokinetik

Absorption

Nach Verabreichung von Melleril Filmtabletten bzw. Melleretten Tropflösung wird Thioridazin rasch und vollständig aus dem Magendarmtrakt resorbiert. Die maximalen Plasmaspiegel werden 2-4 h nach oraler Gabe erreicht. Bei Melleril Retard erfolgt die Absorption verzögert. Die Plasmamaxima werden 2-4 h später erreicht als mit den nicht retardierten Formen. Die mittlere systemische Bioverfügbarkeit beträgt ca. 60%, wobei wesentliche Unterschiede von Patient zu Patient auftreten können.

Distribution

Das relative Verteilungsvolumen ist ca. 10 l/kg. Thioridazin ist stark proteingebunden (mehr als 95%). Es passiert die Placentaschranke und geht in die Muttermilch über. Thioridazin und seine aktiven Hauptmetaboliten (Sulphoridazin und Mesoridazin) passieren die Blut-Hirn-Schranke und können im Liquor nachgewiesen werden. Das Liquor-Plasma-Konzentrationsverhältnis der beiden Metaboliten ist höher als das von Thioridazin, was darauf hinweist, dass beide Metaboliten ebenfalls zur antipsychotischen Aktivität des Präparates beitragen.

Metabolismus

Thioridazin wird weitgehend in der Leber durch das Isoenzym CYP 2D6 metabolisiert. Es wird hauptsächlich zu einem Nebenketten-Sulfoxid (Mesoridazin) und einem Nebenketten-Sulfon (Sulphoridazin) oxidiert, die beide ähnliche pharmakodynamische Eigenschaften wie die Ausgangssubstanz aufweisen. Ferner wird es zu einem nicht-psychoaktiven Ring-Sulfoxid mit kardiovaskulären Wirkungen und zu einem N-Demethyl-Metaboliten metabolisiert, dessen Eigenschaften nicht charakterisiert sind.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich mit den Faeces (50%), aber auch über die Nieren (weniger als 4% als unveränderte Substanz, ca. 30% in Form von Metaboliten). Die Elimination aus dem Plasma erfolgt mit einer Halbwertszeit von ca. 10 h.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Metabolisierung in der Leber: Thioridazin wird weitgehend in der Leber metabolisiert, vorwiegend durch die Enzyme der Klasse CYP 450 2D6. Subpopulationen von Patienten mit langsamem CYP-450-2D6-Metabolismus weisen eine verzögerte Umwandlung in den Metaboliten Mesoridazin auf, was zu erhöhten Serumspiegeln von Thioridazin und zu einer bis auf das Vierfache erhöhten Thioridazin-Exposition (gemessen an der AUC) führt. Ausserdem zeigten Studien mit Dextromethorphan, dass Thioridazin die Enzyme der Klasse CYP 450 2D6 hemmt. Vorsicht ist deshalb bei Verabreichung an Patienten angezeigt, die entweder als langsame CYP-450-2D6-Metabolisierer bekannt sind oder die mit anderen Medikamenten behandelt werden, die über CYP 450 2D6 metabolisiert werden.

Bei Leberinsuffizienz: Bei Patienten mit Lebererkrankungen ist eine regelmässige Kontrolle der Leberfunktion angezeigt.

Bei Niereninsuffizienz: Die Bedeutung der Nierenfunktion für die Ausscheidung von Thioridazin ist unbekannt. Bei solchen Patienten ist deshalb Vorsicht angezeigt.

Bei Alterspatienten: Ältere Patienten neigen eher zu orthostatischer Hypotonie und reagieren empfindlicher auf die anticholinergen und sedativen Wirkungen der Phenothiazine. Ausserdem zeigen sie häufiger extrapyramidale Reaktionen wie tardive Dyskinesie oder Parkinsonismus. Sorgfältige Beobachtung während der Behandlung und nötigenfalls Dosisanpassungen sind deshalb angezeigt (s. «Dosierung/Anwendung»).

Bei untergewichtigen Patienten, bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz sowie bei älteren Patienten wird eine besonders niedrige Initialdosierung und eine Dosissteigerung in kleinen Schritten empfohlen.

Präklinische Daten

In Studien zur Embryotoxizität bei Ratten und Kaninchen erwies sich Thioridazin als nicht-teratogen.

In einer Reihe von *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen wurde kein mutagenes Potential für Thioridazin gefunden.

Studien zur Fertilität und Karzinogenität wurden mit Thioridazin nicht durchgeführt.

Sonstige Hinweise

Besondere Lagerungshinweise

Melleril Filmtabletten, Melleril Retard-Tabletten sowie Melleretten Tropflösung sind vor Licht geschützt und nicht über 25 °C aufzubewahren.

Hinweise für die Handhabung

Melleretten Tropflösung: Die Tropfen sollen vor der Einnahme mit Wasser oder Fruchtsaft verdünnt werden.

Die Melleretten Tropflösung verfärbt sich blau, wenn sie am Licht aufbewahrt wird. Diese Farbveränderung ist im Dunkeln reversibel und hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit oder Verträglichkeit des Präparates.

Zulassungsvermerk

24817, 27137, 31772 (Swissmedic).

Zulassungsinhaberin

Novartis Pharma Schweiz AG, Bern.

Stand der Information

Februar 2003.

Der Text wurde behördlich genehmigt und vom verantwortlichen Unternehmen zur Publikation durch die Documed AG freigegeben. Das Dokument in der hier vorliegenden Fassung wurde im November 2004 erstellt. Die gedruckte Form ist im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2005 veröffentlicht.
(C) Copyright 2005 by Documed AG, Basel. Die unberechtigte Nutzung und Weitergabe ist untersagt.