

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prothazin® 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 25 mg Promethazinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Filmtablette enthält 20,1 mg Sucrose.

Enthält Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Grüne, runde, bikonvexe Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen.

Prothazin kann indiziert sein, wenn therapeutische Alternativen nicht durchführbar sind oder nicht erfolgreich waren, bei:

- Übelkeit und Erbrechen,
- Schlafstörungen bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung und Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, die Indikation und die Schwere der Krankheit angepasst werden. Prinzipiell sollte die Dosis so gering und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach längerer Anwendung sollte Promethazin nicht abrupt, sondern ausschleichend abgesetzt werden.

Dosierung

Bei Unruhe- und Erregungszuständen im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen

Bei Unruhe- und Erregungszuständen sollte die Anwendung von *Prothazin* auf einzelne Gaben oder wenige Tage beschränkt werden.

Bei Erwachsenen wird die Behandlung im Allgemeinen mit 25 mg Promethazinhydrochlorid zur Nacht begonnen.

Wenn bei dieser Dosierung die gewünschten Wirkungen nicht erzielt werden können, kann die Dosis unter Berücksichtigung der erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen auf 50 bis 100 mg Promethazinhydrochlorid pro Tag gesteigert werden, wobei die Tagesdosis auf mehrere

Einzelgaben aufgeteilt werden sollte. Höhere Dosierungen sind nur in seltenen Fällen notwendig und werden in der Regel im Krankenhaus verabreicht. Bei schweren Unruhe- und Erregungszuständen kann die Dosis kurzfristig auf maximal 200 mg Promethazinhydrochlorid pro Tag gesteigert werden.

Ältere oder geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnrorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atemschwäche sowie gestörter Leber- oder Nierenfunktion erhalten in der Regel die Hälfte der angegebenen Tagesdosierung.

Bei Erbrechen, wenn therapeutische Alternativen nicht durchführbar sind oder nicht erfolgreich waren

Erwachsene erhalten anfangs im Allgemeinen 25 mg Promethazinhydrochlorid. Die Behandlung wird in der Regel mit 1-2mal täglich 25 mg Promethazinhydrochlorid fortgeführt.

Ältere oder geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnrorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atemschwäche sowie gestörter Leber- oder Nierenfunktion erhalten in der Regel die Hälfte der angegebenen Tagesdosierung.

Bei Schlafstörungen, wenn therapeutische Alternativen nicht durchführbar sind oder nicht erfolgreich waren

Erwachsene erhalten 25 - 50 mg Promethazinhydrochlorid zur Nacht. Die maximale Dosis sollte 1 mg Promethazinhydrochlorid/kg Körpergewicht nicht überschreiten.

Ältere oder geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnrorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atemschwäche sowie gestörter Leber- oder Nierenfunktion erhalten in der Regel die Hälfte der angegebenen Dosierung.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Bei der Behandlung von Unruhe- und Erregungszuständen sollte *Prothazin* hauptsächlich abends eingenommen werden, und zwar ca. ½ Stunde vor dem Schlafengehen und nicht auf vollen Magen, da sonst mit verzögertem Wirkungseintritt und - abhängig von der Schlafdauer - mit verstärkten Nachwirkungen (z. B. Müdigkeit, Konzentrationsstörungen) am nächsten Morgen gerechnet werden muss.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Promethazinhydrochlorid, andere Phenothiazine, Antihistaminika, Gelborange S oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akute Intoxikation mit zentraldämpfenden Arzneimitteln (z. B. Opiaten, Hypnotika, Antidepressiva, Neuroleptika, Tranquilizern) oder Alkohol,
- schwere Blutzell- oder Knochenmarksschädigung,
- in der Vergangenheit durch andere Phenothiazine hervorgerufene Agranulozytose,
- Risiko eines Harnverhalts auf Grund von Urethra- oder Prostataerkrankungen,
- Patienten, bei denen ein Risiko besteht, ein Glaukom auszubilden oder die bereits ein Glaukom haben,
- Kreislaufschock oder Koma,
- anamnestisch bekanntes malignes Neuroleptika-Syndrom nach Promethazin,
- Kombination mit Sulpirid oder Sultoprid (siehe Abschnitt 4.5),
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren auf Grund des hohen Wirkstoffgehaltes.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

In Fällen von Torsades de Pointes muss die Behandlung mit *Prothazin* abgebrochen werden.

Die Behandlung allergischer Symptome mit *Prothazin* sollte neu bewertet werden, wenn die Symptome fortbestehen oder sich verschlechtern (Atemnot, Ödeme, Hautläsionen, etc.) oder wenn Anzeichen einer Virusinfektion auftreten.

Die Behandlung gelegentlicher oder vorübergehender Schlaflosigkeit mit *Prothazin* sollte bei Persistieren der Schlaflosigkeit nach fünf Tagen erneut überprüft werden, denn sie könnte Ausdruck einer Grunderkrankung sein, die - wenn möglich - identifiziert und entsprechend behandelt werden sollte.

Im Falle einer erwiesenen Hautallergisierung auf Promethazin, können Kreuzallergien nach Verabreichung von Phenothiazinen (einschließlich Promethazin) nach systemischer Gabe auftreten.

In klinischen Studien wurde nach iv-Gabe von Promethazin über eine Verlängerung des QT-Intervalls berichtet.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da die Krampfschwelle möglicherweise herabgesetzt wird, sollte bei Epilepsiepatienten eine engmaschige Überwachung (klinisch und ggf. mittels EEG) erfolgen.

Prothazin darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden,

- bei älteren Patienten mit:
 - erhöhter Anfälligkeit für orthostatische Hypotonie, Vertigo und Sedierung,
 - chronischer Obstipation (Risiko von paralytischem Ileus),
 - möglicher Prostatahypertrophie.
- bei Patienten mit bekannten Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Phenothiazine können u. U. Tachykardien und Hypotonie auslösen),
- bei Patienten mit Leukopenie und anderen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems,
- bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen (auf Grund des Kumulationsrisikos),
- bei Patienten mit Pylorusstenose, Prostatahyperplasie, Harnretention,
- bei Patienten mit hirnorganischen Erkrankungen und epileptischen Anfällen in der Anamnese,
- bei Patienten mit Parkinson-Syndrom,
- bei Patienten mit Hypotonie, Hypertonie, orthostatischer Dysregulation, Bradykardie, Hypokaliämie,
- bei Patienten mit angeborenem langen QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, kardialen Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien),
- bei Patienten die gleichzeitig mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern oder eine Hypokaliämie hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5), behandelt werden,
- bei Patienten mit Verdacht auf oder neurologisch erkennbare subkortikale Hirnschäden oder bekannten neurologisch subkortikalen Hirnschäden,

- bei Patienten mit chronischen Atembeschwerden und Asthma bronchiale,
- bei Patienten mit ausgeprägten Atemstörungen wie z. B. COPD, Schlafapnoe (auf Grund eines erhöhten Risikos einer lebensbedrohlichen Atemdepression),
- bei Patienten mit Photosensibilität bzw. phototoxischen Reaktionen in der Anamnese.

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.

Prothazin 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. *Prothazin* 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 *Prothazin* identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Für die Dauer der Behandlung wird dringend empfohlen, keinen Alkohol zu trinken oder Arzneimittel einzunehmen, die Alkohol enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

Unter Berücksichtigung der photosensibilisierenden Wirkung von Phenothiazinen, sollte für die Dauer der Behandlung eine Sonneneinwirkung vermieden werden.

Bei Behandlung über einen längeren Zeitraum sollten Herzfunktion und Blutbild sorgfältig überwacht werden.

Dieses Arzneimittel enthält den Farbstoff Gelborange S (E 110) der bei Personen, die gegen diesen Stoff besonders empfindlich sind, allergische Reaktionen, einschließlich Asthma hervorrufen kann. Die Allergie tritt häufiger bei Personen auf, die gegen Acetylsalicylsäure allergisch sind.

Prothazin enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten *Prothazin* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Promethazin wird in der Leber weitgehend abgebaut. Die gleichzeitige Verabreichung von Haloperidol kann aufgrund einer Hemmung des CYP2D6-Metabolismus die "Steady State"-Konzentration von Haloperidol erhöhen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln mit den folgenden Wirkstoffen kann zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Promethazin führen:

- Anticholinergika (einschließlich einer Zunahme der anticholinergen Nebenwirkungen).
- Cabergolin.
- Dehydroepiandrosteron.

Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln mit den folgenden Wirkstoffen kann zu erhöhten Konzentrationen von Promethazin im Serum führen:

- Duloxetin (über eine Hemmung des CYP2D6-vermittelten Phenothiazinmetabolismus).
- Monoaminoxidasehemmer.

Die gleichzeitige Verabreichung mit Sulpirid oder Sultoprid erhöht auf Grund der kumulativen elektrophysiologischen Wirkung die Gefahr von ventrikulären Arrhythmien insbesondere Torsade de Pointes (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln mit den folgenden Wirkstoffen kann zu erhöhter Toxizität führen:

- Cisaprid, Chinolon-Antibiotika, Octreotid, Isradipin, Pentamidin – erhöhte Kardiotoxizität (QT-Verlängerung, Torsades de Pointes, Herzstillstand).
- Phenytoin – Zeichen erhöhter Phenytoin-Serumspiegel können z. B. Ataxie, Nystagmus, Tremor oder Hyperreflexie sein, die gleichzeitige Einnahme mit Phenytoin kann auch verminderte oder unveränderte Phenytoin-Serumspiegel verursachen.
- Nachtkerzenöl, Metrizamid, Tramadol – erhöhtes Krampfanfallrisiko.
- Betelnuss – Zunahme der extrapyramidalen Nebenwirkungen.
- Kava, Vitex – Zunahme der dopaminergen Nebenwirkungen.

Die gleichzeitige Verabreichung mit Meperidin kann eine Atemdepression, ZNS-Depression und Hypotonie hervorrufen und kann zu einer Verstärkung der analgetischen Wirkung von Meperidin führen.

Ein erhöhtes Risiko einer Dämpfung des zentralen Nervensystems kann unter gleichzeitiger Verabreichung mit anderen zentraldämpfend wirkenden Substanzen entstehen, wie z. B. sedierenden Antidepressiva, Barbituraten, Benzodiazepinen, Clonidin und verwandten Substanzen, Hypnotika, Morphinumabkömmlingen (Analgetika und Antitussiva), Methadon, Neuroleptika und Anxiolytika. Bei eingeschränkter Aufmerksamkeit kann die Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen gefährlich sein.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Atropin und Substanzen, die ähnlich wie Atropin wirken, wie z. B. trizyklische Antidepressiva, anticholinerge Parkinsonmittel, atropinähnliche Spasmolytika, Disopyramid und phenothiazinartige Neuroleptika, können Nebenwirkungen wie Harnverhalt, Obstipation und Mundtrockenheit auftreten. Die anticholinergen Effekte können additiv verstärkt werden und es können vermehrt pharmakogene, delirante Syndrome auftreten.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Promethazin mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln oder Alkohol kann es zu einer wechselseitigen Verstärkung der Wirkungen und Nebenwirkungen (insbesondere von Sedierung und Blutdrucksenkung) kommen. Alkohol verstärkt die sedative Wirkung von H₁-Antihistaminika.

Die Plasmakonzentration von trizyklischen Antidepressiva und ihrer Metabolite wird durch gleichzeitige Gabe von Promethazin oder anderen Phenothiazinen stark erhöht, so dass mit einer erhöhten Toxizität beider Wirkstoffe (anticholinerge Wirkung, Absenken der Krampfschwelle, vor allem aber mit kardialen Effekten [QT-Intervall-Verlängerung]) gerechnet werden muss. Aus diesem Grunde wird von dieser Kombination abgeraten.

Aufgrund von Hinweisen auf Hypertension und Verstärkung extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen in Verbindung mit MAO-Hemmstoffen wird von einer Kombination von Promethazin mit MAO-Hemmstoffen abgeraten.

Promethazin sollte aufgrund eines möglichen paradoxen Blutdruckabfalls ("Adrenalinumkehr") nicht mit Epinephrin kombiniert werden.

Die Wirkung von Antihypertensiva kann beeinflusst werden; in der Regel ist eine verstärkte blutdrucksenkende Wirkung (z. B. orthostatische Kreislaufdysregulation) von klinischer Relevanz.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Antikonvulsiva kommt es zu einem gesteigerten Abbau der Phenothiazine.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Makrolid-Antibiotika, Malaria-Mittel, Antihistaminika, Antidepressiva), zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika) oder den hepatischen Abbau von Promethazin hemmen können, ist zu vermeiden.

Promethazin wirkt als Störfaktor im spektrophotometrischen Trinder-Test auf Salicylat.

Promethazin kann zu falsch-positiven oder falsch-negativen Ergebnissen bei Prüfungen führen, die auf der immunologischen Reaktion zwischen humanem Choriongonadotropin (hCG) und anti-hCG basieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Aus den bisher dokumentierten Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft für ca. 800 Mutter-Kind-Paare, ca. 170 davon im ersten Trimester, liegen keine eindeutigen Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko vor. Promethazin durchdringt die Plazenta und ist noch vier Stunden nach der Geburt im Blut des Neugeborenen nachweisbar. Die Möglichkeit einer Atemdepression sowie von vorübergehenden EEG- und Verhaltensänderungen beim Neugeborenen ist nicht auszuschließen. *Prothazin* kann die Thrombozyten-Aggregation bei Mutter und Kind beeinträchtigen. Bisher sind jedoch keine Fälle von erhöhter Blutungsneigung nach Gabe des Wirkstoffes unter der Geburt beschrieben worden. Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Reproduktionstoxizität von *Prothazin* vor (siehe Abschnitt 5.3).

Obwohl es bisher keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko durch *Prothazin* gibt, sollte das Präparat in der Frühschwangerschaft nur bei zwingender Notwendigkeit angewendet werden. Wegen der Möglichkeit einer Atemdepression sowie von vorübergehenden EEG- und Verhaltensänderungen beim Neugeborenen sollte das Präparat zum Ende der Schwangerschaft und während der Stillzeit mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Es liegen keine Untersuchungen zum Übergang von Promethazin in die Muttermilch vor.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich *Prothazin*) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen 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.

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

Teilnehmer am Straßenverkehr und Bediener von Maschinen sollten vor dem Risiko von Benommenheit sowie der Beeinträchtigung der Reaktionszeit und der Konzentrationsfähigkeit im Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels, besonders zu Beginn einer Behandlung, gewarnt werden.

Dieses Arzneimittel kann auch am Folgetag das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

Dieses Phänomen wird durch die Einnahme von alkoholischen Getränken und alkoholhaltigen Arzneimitteln verstärkt.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten - zumindest während der ersten Phase der Behandlung - ganz unterbleiben. Die Entscheidung trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen einer Promethazinbehandlung stehen meistens im Zusammenhang mit neurovegetativen Effekten, ZNS-Depression, antimuskarinischen Wirkungen und Sensibilisierungsreaktionen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$)

Sehr selten ($< 1/10000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt:

- Leukozytopenie,
- Neutropenie,
- Agranulozytose,
- Thrombozytopenie,
- Hämolytische Anämie,
- Porphyrurie

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt:

- Anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt:

- Dehydratation

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt:

- Psychose,

- Affektstörungen,
- Schlafstörungen,
- Schlaflosigkeit,
- Störungen der sexuellen Reaktionsfähigkeit insbesondere nach hohen Dosen,
- Verwirrheitszustände,
- Halluzinationen,
- Nervosität

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:

- Sedierung

Sehr selten:

- Malignes Neuroleptika-Syndrom

Nicht bekannt:

- Somnolenz (ausgeprägter am Anfang der Behandlung),
- Gleichgewichtsstörung,
- Schwindel,
- Gedächtnisstörung,
- Aufmerksamkeitsstörung,
- Koordinationsstörung,
- Agitiertheit,
- Akathisie,
- Tremor,
- Irritabilität,
- Unruhe,
- Krampfanfälle,
- Dyskinesien,
- Extrapiramidal-motorische Nebenwirkungen (bei Langzeitbehandlung und nach hohen Dosen),
- Pharmakogenes Parkinson-Syndrom

Augenerkrankungen

Nicht bekannt:

- Akkommodationsstörungen,
- Mydriasis,
- Verschwommenes Sehen,
- Erhöhung des Augeninnendrucks (insbesondere nach hohen Dosen),
- Einlagerungen in die bzw. Pigmentierungen der Hornhaut und Linse des Auges (bei Langzeitbehandlung mit hohen Dosen)

Herzerkrankungen

Sehr selten:

- Torsades de Pointes

Nicht bekannt:

- Herzklopfen,
- Tachykardie,
- Verlängerung des QT-Intervalls im EKG,
- Störungen der Erregungsleitung

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt:

- Orthostatische Hypertension,
 - Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose);
- insbesondere zu Beginn der Behandlung:
- Blutdruckveränderungen (Hypotonie bzw. orthostatische Dysregulation)

- Reflektorische Beschleunigung der Herzfrequenz,
- Thrombose,
- Thrombophlebitis (häufiger unter parenteraler Applikation)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Nicht bekannt:

- Gefühl einer verstopften Nase (insbesondere nach hohen Dosen),
- Respiratorische Störungen,
- Atemdepression

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:

- Mundtrockenheit,
- Eindickung von Schleim mit Störungen der Speichelsekretion

Nicht bekannt:

- Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt:

- Hepatitis,
- Cholestase

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt:

- Erythem,
- Ekzem,
- Juckreiz,
- Ödem,
- Quincke-Ödem,
- Urtikaria (möglicherweise Riesenurtikaria),
- Photosensibilisierungen,
- Phototoxische Reaktionen,
- Allergische Reaktionen,
- Hypohidrose,
- Hyperhidrose,
- Purpura

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt:

- Harnverhalt,
- Miktionsstörungen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt:

- Galaktorrhoe,
- Störungen der Erektion und Ejakulation (insbesondere nach hohen Dosen)

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt:

- Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt:

- Schleimhauttrockenheit,
- Vermehrtes Durstgefühl sowie Gewichtszunahme (insbesondere nach hohen Dosen),

- Störungen der sexuellen Funktionen (z. B. sexuelle Appetenz, insbesondere nach hohen Dosen)

Untersuchungen

Nicht bekannt:

- Temperaturerhöhungen

Bei Patienten mit neurologischen Defiziten, vorbestehenden Atemstörungen, bei Kindern oder bei Kombination mit anderen atemdepressiv wirkenden Arzneimitteln kann dosisabhängig eine Atemdepression auftreten.

Sehr selten (< 0,01%) kann es bei der Behandlung mit Neuroleptika zu einem lebensbedrohlichen malignen Neuroleptika-Syndrom mit Fieber über 40°C und Muskelstarre (Anstieg des Myoglobin und der Creatininkinase-Aktivität im Blut) kommen.

Die Behandlung dieses Syndroms ist schwierig, folgende Maßnahmen werden empfohlen:

- sofortiges Absetzen des Medikaments
- Behandlung der Hyperthermie durch Kühlen, da Antipyretika bei hohem Fieber möglicherweise nicht wirksam sind.
- Behandlung von Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, der kardiovaskulären Manifestationen, Infektionen, der respiratorischen und renalen Komplikationen.
- Therapieversuch mit Dantrolen-Infusionen (3 bis 10 mg/kg Körpergewicht und Tag) in Kombination mit Bromocriptin (7,5 bis 30 mg/Tag oral).

Grundsätzlich kann es zu **Frühdyskinesien** (krampfartiges Herausstrecken der Zunge, Verkrampfung der Schlundmuskulatur, Blickkrämpfe, Schiefhals, Versteifung der Rückenmuskulatur, Kiefermuskel-Krämpfe) oder zu einem **pharmakogenem Parkinson-Syndrom** (Zittern, Steifigkeit, Bewegungsarmut) kommen. Bei Auftreten von Frühdyskinesien oder Parkinson-Symptomen ist eine Dosisreduktion oder Behandlung mit anticholinergen Antiparkinsonmitteln erforderlich.

Nach längerfristiger Anwendung können (insbesondere bei älteren Patienten und bei Frauen) **Spätdyskinesien** vor allem im Mundbereich auftreten, die noch nach der Beendigung der Behandlung anhalten können und manchmal irreversibel sind.

Bei langdauernder Promethazin-Monotherapie in individuell abgestimmter und möglichst niedriger Dosierung sind Spätdyskinesien bisher nicht beobachtet worden bzw. in ihrem kausalen Zusammenhang zu Promethazin fraglich. Grundsätzlich können Spätdyskinesien unter der Neuroleptika-Therapie maskiert werden und dann erst nach Beendigung der Behandlung in Erscheinung treten.

Besonders bei Kindern und älteren Patienten kann es zu paradoxen ZNS-Stimulationen mit Tremor, Irritabilität, Schlaflosigkeit und Affektstörungen kommen. Prädisponierend wirken fieberhafte Erkrankungen und Dehydratation.

Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Phenothiazine zeichnen sich durch eine erhebliche akute Toxizität aus; Kinder bzw. Kleinkinder sind besonders gefährdet.

Überdosierung mit sedierenden Antihistaminika kann zu antimuskarinischen, extrapyramidalen und ZNS-Effekten führen.

Symptome

Überdosierungen mit Promethazin sind in erster Linie - abhängig von der aufgenommenen Menge - gekennzeichnet durch die unterschiedlichen Stadien einer ZNS-Beeinträchtigung (Somnolenz bis Koma, Delirium, Atemdepression bis Atemstillstand, Angstzustände, Halluzinationen, Erregungszustände bis zu Krampfanfällen) sowie Herz-Kreislauf-Symptome (Blutdruckabfall, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen wie QT-Intervall-Verlängerung, wobei Torsades de Pointes nicht ausgeschlossen werden können). Außerdem treten anticholinerge Symptome (Fieber, trockene Schleimhäute, Mydriasis, Obstipation, Harnretention) und eine metabolische Azidose auf.

Wenn die ZNS-Stimulierung stärker ist als die ZNS-Dämpfung, was bei Kindern und älteren Patienten wahrscheinlicher ist, führt dies zu Ataxie, Erregung, Tremor, Psychosen, Halluzinationen und Krampfanfällen; Fieber ist ebenfalls möglich. Zunehmendes Koma und kardiorespiratorischer Kollaps können folgen.

Bei Erwachsenen ist ZNS-Depression häufiger und wird begleitet von Benommenheit, Koma und Krampfanfällen, bis hin zu Atemstillstand und Herzkreislaufkollaps.

Maßnahmen

Bei einer Überdosierung muss so rasch wie möglich eine intensivmedizinische Behandlung eingeleitet werden.

Eine Magenspülung kann aussichtsreich sein, wenn sie frühzeitig (am besten innerhalb der ersten Stunde) durchgeführt wird, gefolgt von der wiederholten Gabe von Aktivkohle. Die Verabreichung von Aktivkohle innerhalb der ersten 2 Stunden nach einer Überdosierung kann die Wahrscheinlichkeit eines Deliriums reduzieren. Die Provokation von Erbrechen erscheint in Anbetracht der antiemetischen Wirkung von Promethazin und der geringen Effizienz dieser Maßnahme nicht mehr sinnvoll.

Die weitere Therapie erfolgt symptomatisch: Zum Einsatz können Volumensubstitution, Antikonvulsiva, gefäßverengende Medikamente (Norepinephrin, kein Epinephrin!), und bei kardialen Komplikationen ggf. Antiarrhythmika und/oder Natriumhydrogencarbonat bzw. -lactat kommen; bei extrapyramidalen Symptomen können Anticholinergika (Biperiden) sinnvoll sein.

EKG und Vitalfunktionen sind zu überwachen, bis das EKG normalisiert ist. Analeptika sind kontraindiziert, da infolge der Senkung der Krampfschwelle durch Promethazin eine Neigung zu zerebralen Krampfanfällen besteht. Auch Betablocker sollten vermieden werden, weil sie die Vasodilatation erhöhen.

Bei schweren Vergiftungen bzw. bei Auftreten eines anticholinergen Syndroms steht zur Anwendung unter intensivmedizinischen Bedingungen (EKG-Kontrolle!) als Antidot Physostigminsalicylat zur Verfügung.

Auf Grund des großen Verteilungsvolumens und der starken Plasma-Eiweiß-Bindung sind forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Promethazin-Vergiftungen nicht wirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, Psycholeptika, Hypnotika und Sedativa, Andere Hypnotika und Sedativa, Promethazin
ATC-Code: N05CM22

Wirkmechanismus

Promethazin, ein Phenothiazin-Derivat mit verzweigter aliphatischer Seitenkette, ist ein potentes H₁-Antihistaminikum mit stark sedierender Wirkung, das nur geringe antipsychotische Eigenschaften besitzt. Es wirkt antihistaminerg, anticholinerg, antiserotonerg und membranstabilisierend. Ferner blockiert es Alpha-Rezeptoren. Im Tierexperiment wirkt es nicht antagonistisch auf Dopaminrezeptoren und weist *in vitro* eine extrem geringe Affinität zu (³H)-Haloperidol-markierten Dopaminrezeptoren auf. Infolgedessen wird die Prolaktinsekretion nicht erhöht, die Apomorphin- und Amphetaminbedingte Hyperaktivität nicht gemindert, und es tritt keine Katalepsie und keine Hemmung des bedingten Fluchtreflexes ein. Promethazin wirkt antiemetisch.

Klinisch wird Promethazin heute vor allem als Sedativum bei Unruhe- und Erregungszuständen eingesetzt; unter bestimmten Bedingungen auch auf Grund seiner antiemetischen und hypnotischen Eigenschaften. Nach aktuellem medizinischen Kenntnisstand wird für die Verwendung als Antihistaminikum nur noch bei parenteraler Gabe ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis gesehen (s. Kapitel 4.1).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Promethazin wird nach oraler Gabe nahezu vollständig resorbiert. Aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Effektes ist die systemische Bioverfügbarkeit niedrig (ca. 25%).

Verteilung

Die Plasmakonzentrationen unterliegen starken interindividuellen Schwankungen. Maximale Plasmakonzentrationen wurden nach 1,5 bis 3 h mit 2 - 18 ng/ml (nach 25 mg Einzeldosis per os) und mit 8 - 39 ng/ml (nach 50 mg Einzeldosis per os) bestimmt. Nach intramuskulärer Injektion von 25 mg wurden maximale Plasmakonzentrationen nach 4 h mit 22,4 + 5,9 ng/ml gemessen, die nach 12 h auf 3 ng/ml abgesunken waren.

Promethazin verteilt sich über alle Organe, wobei in Lunge, Leber und Nieren die höchsten Konzentrationen auftreten. Die Substanz überwindet die Blut-Hirn-Schranke, ist plazentagängig und tritt rasch auf den Feten über. Die fetalen Plasmakonzentrationen entsprechen denen der Mutter. Zum Übergang in die Muttermilch existieren keine Daten.

Die Plasmaproteinbindung beträgt bis zu 90%. Das Verteilungsvolumen ist groß; die Werte in der Literatur reichen von 171 bis 1346 Litern.

Biotransformation / Elimination

Die Metabolisierung erfolgt vornehmlich in der Leber, im Wesentlichen durch S-Oxidation, in kleinerem Umfang durch N-Demethylierung und Ring-Hydroxylierung. Der Hauptmetabolit ist das pharmakologisch inaktive Promethazinsulfoxid. Promethazin induziert die mikrosomalen Enzyme.

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal, davon zu 10% als Sulfoxid, und in geringerem Umfang biliär. Promethazin wird nur zu sehr geringem Anteil unverändert ausgeschieden

(0,2%). Die totale Clearance liegt bei 1,1 l/min und ist praktisch ausschließlich hepatisch bedingt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wiederholte orale Applikation von Promethazin über einen Zeitraum von 13 Wochen führte bei Ratten tendenziell zu erhöhtem Lebergewicht, in einer Langzeitstudie (2 Jahre) wurden bei männlichen Tieren Fetteinlagerungen in der Leber beschrieben.

In-vivo- und *In-vitro*-Untersuchungen zum Nachweis von Gen- und Chromosomenmutationen sowie DNS-Reparatur verliefen mit Promethazin negativ. Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential.

Orale Dosen bis zu 250 mg/kg/Tag hatten keine nachteiligen Wirkungen auf die Implantation und die Embryonalentwicklung bei Ratten.

In vitro blockiert Promethazin exprimierte HERG-Kanäle in mikromolaren Konzentrationen, die im oberen Bereich therapeutischer Plasmakonzentrationen liegen. Diese Kanäle sind für die Repolarisation im Herz verantwortlich. Daher hat Promethazin das Potential, bestimmte Formen von Kammerherzrhythmusstörungen (Torsades de Pointes) auszulösen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Kartoffelstärke
Gelatine
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Hypromellose
Macrogol 6000
Talkum
Titandioxid (E 171)
Chinolingelb (E 104)
Patentblau V (E 131)
Gelborange S (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Den Blister in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister in Faltschachteln
Packungen mit 20, 50, 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene (PV)
ITALIEN
Telefax: 0039 0382 525845
E-mail: servizioclienti@teofarma.it

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000237.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25. April 2005

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig