

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Promethazin-neuraxpharm 20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Promethazinhydrochlorid

1 ml Lösung (entsprechend ca. 20 Tropfen bei der Tropfflasche) enthält 22,6 mg Promethazinhydrochlorid, entsprechend 20 mg Promethazin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.), Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (Paraben E 214).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare, braune Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen.

Promethazin-neuraxpharm 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, Darreichungsform und Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, die Indikation und die Schwere der Krankheit angepasst werden. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

Nach längerer Anwendung sollte Promethazin nicht abrupt, sondern ausschleichend abgesetzt werden.

Allgemein

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

Bei Unruhe- und Erregungszuständen im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen

Bei Unruhe- und Erregungszuständen sollte die Anwendung von Promethazin-neuraxpharm auf einzelne Gaben oder wenige Tage beschränkt werden. Für die Therapie im oberen Dosisbereich stehen auch Darreichungsformen mit höherem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Bei Erwachsenen wird die Behandlung im Allgemeinen mit 20 - 30 mg Promethazin zur Nacht begonnen.

Wenn bei dieser Dosierung die gewünschten Wirkungen nicht erzielt werden können, kann die Dosis unter Berücksichtigung der erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen auf morgens und mittags 10 mg Promethazin und abends 10 bis 20 mg Promethazin (entsprechend 30 - 40 mg/Tag) bis maximal 5-mal 20 mg Promethazin (entsprechend 100 mg/Tag) gesteigert werden. Höhere Dosierungen sind nur in seltenen Fällen notwendig und erfolgen in der Regel im Krankenhaus.

Bei schweren Unruhe- und Erregungszuständen kann die Dosis kurzfristig auf maximal 3 - 5-mal 40 mg Promethazin (entsprechend bis zu 200 mg Promethazin/Tag) gesteigert werden.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren erhalten initial 10 mg Promethazin zur Nacht.

Die Behandlung wird im Allgemeinen mit 3-mal 10 mg Promethazin pro Tag fortgeführt. Eine Tagesgesamtdosis von 0,5 mg Promethazin/kg Körpergewicht sollte in keinem Fall überschritten werden.

Kinder unter 6 Jahren dürfen nicht mit Promethazin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

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

Erwachsene erhalten anfangs im Allgemeinen 20 - 30 mg Promethazin. Die Behandlung wird in der Regel mit 3-mal täglich 10 bis 20 mg Promethazin (entsprechend 30 - 60 mg Promethazin/Tag) fortgeführt.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren erhalten initial 10 mg Promethazin. Die Behandlung wird im Allgemeinen mit 3-mal 10 mg Promethazin fortgeführt. Eine Tagesgesamtdosis von 0,5 mg Promethazin/kg Körpergewicht sollte in keinem Fall überschritten werden.

Kinder unter 6 Jahren dürfen nicht mit Promethazin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

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

Erwachsene erhalten 20 - 50 mg Promethazin zur Nacht. Die maximale Dosis sollte 1 mg Promethazin/kg Körpergewicht nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollen bei Schlafstörungen nicht mit Promethazin behandelt werden.

Dosierung

Promethazin-neuraxpharm Tropfen stehen als Tropfflasche zu 30 bzw. 50 ml (1 ml = 20 Tropfen; 1 Tropfen = 1 mg Promethazin) und als 100 ml-Pipettenflasche mit 0,5 ml Maßeinteilung zur Verfügung. Die ml-Angaben beziehen sich auf die Pipettenflasche, bei Dosierungen unter 0,5 ml bzw. 10 mg Promethazin ist auf die Tropfflasche auszuweichen.

Bei Verwendung der Pipettenflasche muss zur Dosierung das Volumen allein mit der Pipette in ml abgemessen werden während aus der Tropfflasche die Dosis in Tropfen abgemessen wird.

Tabelle zur Umrechnung der Dosierung (in mg) auf Tropfen (bei der Tropfflasche) bzw. Volumen in ml (bei der Pipettenflasche)

| Dosierung in mg | Anzahl Tropfen (bei Tropfflasche) | Volumen in ml (bei Pipettenflasche) |
|-----------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 5 mg | 5 Tropfen | - |
| 10 mg | 10 Tropfen | 0,5 ml |
| 20 mg | 20 Tropfen | 1 ml |
| 25 mg | 25 Tropfen | - |
| 30 mg | 30 Tropfen | 1,5 ml |
| 40 mg | 40 Tropfen | 2 ml |
| 50 mg | 50 Tropfen | 2,5 ml |

Art der Anwendung

Die Tropfen werden mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Bei der Behandlung von Unruhe- und Erregungszuständen sollte Promethazin-neuraxpharm 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

Promethazin-neuraxpharm darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Phenothiazine, Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (Paraben E 214) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuter Intoxikation mit zentraldämpfenden Arzneimitteln (z. B. Opiaten, Hypnotika, Antidepressiva, Neuroleptika, Tranquilizern) oder Alkohol
- schwerer Blutzell- oder Knochenmarksschädigung
- Kreislaufschock oder Koma
- anamnestisch bekanntem malignem Neuroleptika-Syndrom nach Promethazin
- Kinder unter 6 Jahren (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Promethazin-neuraxpharm darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Leukopenie und anderen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
- Leber- und Nierenfunktionsstörungen

- Pylorusstenose
- Prostatahyperplasie, Harnretention
- Hypotonie, Hypertonie, orthostatischer Dysregulation, Bradykardie, Hypokaliämie, angeborenem langem QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien)
- gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern oder eine Hypokaliämie hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“)
- hirnorganischen Erkrankungen und epileptischen Anfällen in der Anamnese
- Parkinson-Syndrom
- neurologisch erkennbaren subkortikalen Hirnschäden oder Verdacht darauf
- chronischen Atembeschwerden und Asthma bronchiale
- Photosensibilität bzw. phototoxischen Reaktionen in der Anamnese
- Engwinkel- und Winkelblockglaukom und entsprechender Disposition

Hinweise

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

Sehr selten 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 Kreatinkinase-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).

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.

Promethazin 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. Promethazin 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 Promethazin identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

QT-Intervall

Da Phenothiazine das QT-Intervall verlängern können, ist bei behandelten Patienten mit ausgeprägter Bradykardie, kardiovaskulärer Erkrankung, einer erblichen Form der Verlängerung des QT-Intervalls und gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die zu einer QT-Verlängerung führen, Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 6 Jahren dürfen nicht mit Promethazin behandelt werden, da ein Risiko für fatale Atemdepression sowie neuropsychiatrische Nebenwirkungen besteht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Fälle von sogenanntem plötzlichen Kindstod („Sudden infant death syndrome“) wurden bei Kindern unter 2 Jahren berichtet, wenn Promethazin in dieser Altersgruppe verwendet wurde.

Kinder ab einem Alter von 6 Jahren und Jugendliche unter 18 Jahren sollten aufgrund des Risikos für fatale Atemdepression nur bei zwingender Indikation mit Promethazin behandelt werden.

Information zu den sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln (Hypnotika/Sedativa, Analgetika, anderen Psychopharmaka, Antihistaminika) oder Alkohol kann es zu einer wechselseitigen Verstärkung der Wirkungen und Nebenwirkungen (insbesondere von Sedierung und Blutdrucksenkung) kommen.

Bei Kombination von Promethazin mit anderen anticholinerg wirkenden Arzneistoffen, wie z. B. Antidepressiva oder Atropin, können die anticholinergen Effekte additiv verstärkt werden und vermehrt pharmakogene delirante Syndrome auftreten.

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 Antihypertonika 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.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Promethazin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die zu einer QT-Verlängerung führen, einschließlich Arzneimitteln wie Antipsychotika, z. B. einige Phenothiazine (Chlorpromazin, Levomepromazin), Benzamide (Sulpirid, Amisulprid, Tiaprid), Pimozid, Haloperidol, Droperidol, Citalopram, Halofantrin, Methadon, Pentamidin und Moxifloxacin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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. Promethazin kann die Thrombozytenaggregation 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 Promethazin vor (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Obwohl es bisher keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko durch Promethazin gibt, sollte das Präparat in der Frühschwangerschaft nur bei zwingender Notwendigkeit angewendet werden.

Stillzeit

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 Promethazin) 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

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. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährvolle 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Sehr selten 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 Kreatinkinase-Aktivität im Blut) kommen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Es kann Leukopenie auftreten, über Agranulozytose wurde berichtet.

Nicht bekannt: Thrombozytopenie

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Vor allem unter höheren Dosen kann Gewichtszunahme auftreten.

Psychiatrische Erkrankungen

Es wurde über Schlafstörungen, Verwirrheitszustände und allgemeine Unruhe berichtet. 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.

Nicht bekannt: Halluzinationen, Aggression

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig kann es zur Sedierung kommen. Es wurde über das Auftreten von Krampfanfällen berichtet.

Neuroleptika können, insbesondere nach hoch dosierter und längerer Behandlung, extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen hervorrufen.

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 beim weiblichen Geschlecht) 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.

Sehr selten: malignes neuroleptisches Syndrom,

Nicht bekannt: psychomotorische Hyperaktivität

Augenerkrankungen

Vor allem unter höheren Dosen können Erhöhung des Augeninnendrucks und Akkommodationsstörungen auftreten.

Bei Langzeitbehandlung mit hohen Dosen sind Einlagerungen bzw. Pigmentierungen in Hornhaut und Linse des Auges möglich.

Herzerkrankungen

Insbesondere zu Beginn der Behandlung können Blutdruckveränderungen (Hypotonie bzw. orthostatische Dysregulation) und eine reflektorische Beschleunigung der Herzfrequenz auftreten. Promethazin kann zu Erregungsleitungsstörungen führen.

Sehr selten: Torsade de pointes

Nicht bekannt: QT-Verlängerung

In diesen Fällen ist die Behandlung mit Promethazin.neuraxpharm abubrechen.

Gefäßerkrankungen

Es wurde über Ausbildung einer Thrombose berichtet.

Nicht bekannt: Fälle von Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Vor allem unter höheren Dosen kann das Gefühl einer verstopften Nase auftreten.

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig kann es zu Mundtrockenheit und Eindickung von Schleim mit Störungen der Speichelsekretion kommen.

Es kann außerdem zu Obstipation kommen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Cholestase kann auftreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Vor allem unter höheren Dosen kann Schwitzen auftreten.

Es wurde über phototoxische Reaktionen berichtet, kutane Photosensibilisierungen und allergische Hauterscheinungen können auftreten.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Es kann zu Miktionsstörungen kommen.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6.)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Es kann zu Auswirkungen auf die sexuellen Funktionen (z. B. Beeinträchtigung der sexuellen Reaktionsfähigkeit, sexuellen Appetenz, Störungen der Erektion und Ejakulation) kommen. Über Galaktorrhoe wurde berichtet.

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Über Porphyrie wurde berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Vor allem unter höheren Dosen kann vermehrtes Durstgefühl auftreten.

Untersuchungen

Es können Temperaturerhöhungen auftreten.

Weitere Nebenwirkungen

Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (Paraben E 214) kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, 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: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Symptome einer Überdosierung

Überdosierungen mit Promethazin sind in erster Linie - abhängig von der aufgenommenen Menge - gekennzeichnet durch die unterschiedlichen Stadien einer ZNS-Beeinträchtigung (Somnolenz bis Koma, 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.

Bei einer Überdosierung von Phenothiazinen wurden eine Verlängerung des QT-Intervalls und Fälle schwerer Arrhythmien mit tödlichem Ausgang beschrieben.

Insbesondere bei Kindern können die erregenden ZNS-Effekte im Vordergrund stehen.

Maßnahmen bei Überdosierung

So rasch wie möglich ist eine intensivmedizinische Behandlung einzuleiten.

Eine Magenspülung kann aussichtsreich sein, wenn sie frühzeitig (am besten innerhalb 1 Stunde) durchgeführt wird, gefolgt von der wiederholten Gabe von Aktivkohle. Die Provokation von Erbrechen erscheint in Anbetracht der antiemetischen Wirkung von Promethazin und der geringen Effizienz dieser Maßnahme nicht 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.

Aufgrund des großen Verteilungsvolumens und der starken Plasma-Eiweiß-Bindung sind forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Promethazin-Vergiftungen wenig hilfreich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Phenothiazin-Derivat, H₁-Antihistaminikum

ATC-Code: R06AD02 (Antihistaminika-Indikation)

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 Amphetamin-bedingte 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 (siehe Abschnitt 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 $22,4 \pm 5,9$ 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

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.

Elimination

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 tumor erzeugendes 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

Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.)

Ascorbinsäure

Vanillin

Salzsäure 36 %

Zuckercouleur (E 150)

Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (Paraben E 214)

gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch des Behältnisses beträgt die Haltbarkeit 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit PE-Tropfer (30 und 50 ml) bzw. Glastropfpipette (100 ml)

Packungen mit 30 ml, 50 ml und 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klinikpackung mit 1000 ml (10 x 100 ml) Tropfen zum Einnehmen, Lösung (Bündelpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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. ZULASSUNGSNUMMER

6290133.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.06.2006

10. STAND DER INFORMATION

10/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Version: Prom6/5_2