

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Perphenazin-neuraxpharm 8 mg
Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Perphenazin
1 Tablette enthält 8 mg Perphenazin.

Sonstige Bestandteile:
Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Runde, weiße Tablette mit einseitiger
Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt
werden.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

- Endogene Psychosen, z. B. akute und
chronische Schizophrenien, insbeson-
dere katatone und akute paranoid-hallu-
zinatorische Formen
- Psychomotorische Erregungszustände
psychotischer Genese

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der
Anwendung**

Die Dosierung richtet sich nach der
Schwere des Krankheitsbildes und dem
individuellen Ansprechen des Patienten.

Bei älteren Menschen kann in der Regel
mit niedrigeren Dosen eine Wirkung erzielt
werden.

Ein Behandlungsbeginn mit langsam
ansteigender Dosierung wird vorgeschla-
gen.

Im Allgemeinen initial 1 - 3 Tabletten (ent-
sprechend 8 - 24 mg Perphenazin) täglich,
bei Bedarf individuelle Steigerung bis zur
optimalen therapeutischen Dosis.

Bei Dauermedikation kann Perphenazin ein-
bis mehrmals täglich verabreicht werden.

Die Tabletten werden nach den Mahlzeiten
mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Die Dauer der Therapie richtet sich nach
dem Krankheitsbild. Bei der Langzeitpro-
phylaxe der Schizophrenie kann eine Ver-
ordnung über Jahre indiziert sein.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Perphena-
zin, ein anderes Medikament aus dieser
Stoffgruppe oder einen der sonstigen
Bestandteile,
- akute Intoxikation mit zentraldämpfenden
Arzneimitteln (z. B. Opiate, Hypnotika,
Antidepressiva, Antiepileptika, Neurolep-
tika, Tranquillizer) oder Alkohol,
- Bestehen einer schweren Blutzell- oder
Knochenmarkschädigung,
- schwere Lebererkrankungen,
- schwere Depressionen,
- komatöse Zustände.

**4.4 Besondere Warnhinweise und
Vorsichtsmaßnahmen für die
Anwendung**

Perphenazin-neuraxpharm 8 mg darf nur
unter besonderer Vorsicht angewendet
werden bei:

- vorgeschädigtem Herzen,
- Niereninsuffizienz,
- prolaktinabhängigen Tumoren,
- Phäochromozytom,
- ausgeprägter Hypotonie,
- orthostatischen Kreislaufregulationsstö-
rungen,
- Stammganglienerkrankungen (z. B. Mor-
bus Parkinson),
- chronischen Atembeschwerden und
Asthma,
- Erkrankungen des blutbildenden Sys-
tems,
- Stenosen im Magen-Darm-Kanal,
- Engwinkelglaukom und Prostataadenom
mit Restharnbildung,
- älteren Patienten mit vermindertem All-
gemeinzustand,
- epileptischen Anfällen in der Anamnese,
- Bradykardie,
- Hypokaliämie,
- angeborenem langem QT-Syndrom oder
anderen klinisch signifikanten kardialen
Störungen (insbesondere koronare Herz-
krankheit, Erregungsleitungsstörungen,
Arrhythmien),
- gleichzeitiger Behandlung mit Arznei-
mitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im
EKG verlängern oder eine Hypokaliämie
hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patien-
ten mit neurologisch erkennbaren subkor-
tikalen Hirnschäden und Krampfanfällen
in der Anamnese, da Grand-mal-Anfälle
auftreten können.

Es liegen derzeit keine ausreichenden
Daten für den Einsatz von Perphenazin-neu-
raxpharm 8 mg bei Kindern und Jugendli-
chen vor. Der Einsatz von Perphenazin-neu-
raxpharm 8 mg kann deshalb bei Kindern
und Jugendlichen nicht empfohlen werden.

Bei Vorliegen einer Epilepsie sollte Per-
phenazin-neuraxpharm 8 mg nur zusam-
men mit einer antikonvulsiven Therapie Ver-
wendung finden. Es ist zu berücksichtigen,
dass Perphenazin-neuraxpharm 8 mg die
Anfallsbereitschaft erhöhen kann. Das Auf-
treten von Krampfanfällen wird durch hohe
Dosen zu Behandlungsbeginn, schnelle
Dosissteigerung und abruptes Absetzen
hoher Dosen begünstigt. Bei Bestehen
eines Anfallsleidens ist bei gleichzeitiger
Fortführung der antikonvulsiven Medika-
tion keine absolute Kontraindikation für die
Anwendung von Neuroleptika bei psychia-
trischer Indikation gegeben.

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung
depressiver Patienten (z. T. Verstärkung der
depressiven Symptomatik). Bei wahnhafter
endogener Depression sollte Perphenazin-
neuraxpharm 8 mg nur zusammen mit
einem Antidepressivum eingesetzt werden.

Neuroleptika führen zu einer Erhöhung des
Serumprolaktinspiegels. Aus experimen-
tellen Untersuchungen geht hervor, dass
etwa 1/3 der Brusttumore beim Menschen
prolaktinabhängig sind. Daher Vorsicht bei
Patienten mit bereits bekanntem Mamma-
karzinom.

Bei Patienten mit organischen Hirnschäden
und arteriosklerotischen Erkrankungen der
hirnversorgenden Gefäße ist bei einer The-
rapie mit Perphenazin-neuraxpharm 8 mg
besondere Vorsicht geboten. Bei Stamm-
ganglienerkrankungen (z. B. M. Parkinson)
sollte Perphenazin-neuraxpharm 8 mg nur
in Ausnahmefällen angewendet werden,
bei Verschlechterung der Symptomatik ist
die Behandlung abzusetzen.

Bei gestörter Leberfunktion müssen die
Dosen angepasst werden.

Patienten mit Phäochromozytom, Nierenin-
suffizienz, Herzinsuffizienz oder zerebraler
Insuffizienz zeigen häufiger hypotensive
Reaktionen auf Gabe von Perphenazin
und sollten deshalb sorgfältig überwacht
werden.

Bei älteren Patienten und Patienten mit Vor-
schädigung des Herzens können Störungen
der Erregungsleitung auftreten. Eine regel-
mäßige Überwachung der Herzfunktion
wird empfohlen.

Ventrikuläre Arrhythmien infolge einer QT-
Intervallverlängerung können häufiger bei
der Verabreichung hoher Dosen und bei
prädisponierten Patienten auftreten.

Bei Patienten mit Glaukom, Harnverhalten
und Prostatahypertrophie ist aufgrund der
anticholinergen Wirkung von Perphenazin-
neuraxpharm 8 mg vorsichtig zu dosieren.

Besonders bei älteren Patienten ist wegen
der erhöhten Empfindlichkeit besondere
Vorsicht geboten. Die anticholinergen
Nebenwirkungen sind häufig stärker aus-
geprägt. Ältere Patienten können bereits
bei niedrigen Dosierungen extrapyramidale
Nebenwirkungen entwickeln. Die Häufig-
keit von Spätdyskinesien ist erhöht. Auch
die sedierende Wirkung ist bei älteren
Patienten stärker ausgeprägt. Hypotonien
können häufiger auftreten.

Obgleich die Prävalenz von Spätdyskine-
sien noch nicht hinreichend erforscht ist,
scheint es so, dass ältere Patienten, beson-
ders ältere Frauen, dafür besonders prädis-
poniert sind. Das Risiko der Spätdyskine-
sien und besonders das der Irreversibilität
nimmt vermutlich zu mit der Therapiedauer
und der Höhe der neuroleptischen Dosie-
rung. Allerdings kann sich eine Spätdys-
kinesie auch schon nach kurzer Behand-
lungsdauer und niedriger Dosierung ent-
wickeln. Die neuroleptische Behandlung
selbst kann die Symptome einer beginnen-
den Spätdyskinesie zunächst maskieren.
Nach Absetzen der Medikation tritt diese
dann sichtbar in Erscheinung.

Vorsicht bei älteren, im Allgemeinzustand
reduzierten Patienten und bei Erkrankungen
des hämatopoetischen Systems.

Bei Auftreten von hohem Fieber und Mus-
kelstarre ist an ein malignes neurolepti-
sches Syndrom zu denken (siehe auch 4.8

Nebenwirkungen), welches nicht selten als Katatonie fehldiagnostiziert wird. Da hier eine erneute Gabe eines Neuroleptikums lebensbedrohlich sein kann, ist die Differentialdiagnose von entscheidender Bedeutung (u. a. Medikamentenanamnese, Prüfung auf Rigor, Fieber sowie Anstieg der Kreatinkinase-Aktivität im Blut, Myoglobin-Anstieg in Blut und Harn).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Perphenazin-neuraxpharm 8 mg nicht einnehmen.

Überwachungsmaßnahmen

Wie bei allen Phenothiazinen ist die Kontrolle von Herzleistung, Blutbild und Leberfunktion notwendig, insbesondere bei Langzeitbehandlung. Bei Patienten mit Neigung zu epileptischen Anfällen werden EEG-Kontrollen empfohlen.

Vor der Behandlung mit Perphenazin-neuraxpharm 8 mg ist das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Thrombozytenzahl) zu kontrollieren. Bei pathologischen Blutwerten darf keine Behandlung mit Perphenazin-neuraxpharm 8 mg erfolgen. Während der Behandlung sind regelmäßige Blutbildkontrollen (Leukozytenzahl und Differentialblutbild) durchzuführen. Nach Beginn der Behandlung sollten in den ersten 4 Monaten die Kontrollen möglichst wöchentlich erfolgen, bei unauffälligen Befunden erscheint danach eine monatliche Blutbildkontrolle ausreichend. Bei schnellem Absinken der Leukozytenzahl - insbesondere bei Werten unter 3000/mm³ - oder anderen Blutbildveränderungen ist die Behandlung mit Perphenazin-neuraxpharm 8 mg sofort abzubrechen und durch andere Therapieformen zu ersetzen. Gegebenenfalls sind intensiv-medizinische Maßnahmen durchzuführen. Blutbildkontrollen sind bis zur Normalisierung erforderlich. Der Patient sollte angehalten werden, bei Fieber, Zahnfleisch- und Mundschleimhautentzündungen, Halsschmerzen oder eitriger Angina sowie grippeähnlichen Symptomen, insbesondere wenn diese Symptome innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn der medikamentösen Behandlung auftreten, keine Selbstmedikation durchzuführen, sondern sofort seinen behandelnden Arzt aufzusuchen.

Mögliche Maskierung wichtiger Symptome

Die starke antiemetische Wirkung von Perphenazin-neuraxpharm 8 mg kann die Diagnose interkurrenter Krankheiten, die mit Erbrechen einhergehen, erschweren.

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 Studienda-

ten kann eine genaue Höhe dieses Risikos nicht angegeben werden und die Ursache für die Risikoerhöhung ist nicht bekannt.

Perphenazin 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. Perphenazin 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 Perphenazin identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer auf das Nervensystem einwirkender Arzneimittel, z. B. Psychopharmaka (Präparate zur Behandlung psychischer Funktionsstörungen), Schlafmittel, teils auch Schmerzmittel, Narkosemittel oder andere Arzneimittel, z. B. zur Behandlung von Allergien (Antihistaminika) oder Erkältungen, kann es zu gegenseitiger Verstärkung der Wirkungen kommen.

Bei Kombination von Perphenazin-neuraxpharm 8 mg mit anticholinerg wirkenden Psychopharmaka, wie z. B. Antidepressiva, 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 Phenothiazinen, zu denen der Wirkstoff Perphenazin gehört, stark erhöht, so dass ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen durch Antidepressiva resultieren kann.

Bei gleichzeitiger Einnahme selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (z. B. Fluoxetin oder Paroxetin) können sich erhöhte Plasmaspiegel von Perphenazin ergeben. Daraus kann sich die Notwendigkeit zur Dosisreduktion von Perphenazin-neuraxpharm 8 mg ergeben.

Durch anticholinerge Antiparkinsonmittel wie Biperiden kann die Wirkung von Perphenazin-neuraxpharm 8 mg abgeschwächt werden.

Antihypertensiva werden in ihrer blutdrucksenkenden Wirkung abgeschwächt bei gleichzeitiger Verstärkung orthostatischer Kreislaufdysregulationen, d. h., dass der Blutdruck bei schnelleren Lageveränderungen nicht ausreichend schnell angepasst werden kann. Es kann z. B. zu Schwindelgefühl, „Schwarz-Werden“ vor den Augen und Pulsbeschleunigung kommen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Guanethidin, Clonidin und alpha-Methyldopa kann dagegen abgeschwächt werden. Von der gleichzeitigen Anwendung Reserpinhaltiger Präparate wird abgeraten.

Wenn Patienten, die unter einer hohen Neuroleptika-Dosierung stehen, operiert werden, muss sorgfältig auf einen eventuellen Blutdruckabfall geachtet werden. Die Dosis des Narkosemittels bzw. von das Nervensystem dämpfenden Stoffen ist unter Umständen zu verringern.

Bei der Behandlung einer Hypotonie sollte Epinephrin (Adrenalin) nicht zusammen mit Perphenazin-neuraxpharm 8 mg verabreicht werden, da die Gabe von Adrenalin zu einem weiteren Blutdruckabfall führen kann (Adrenalinumkehr). Schwere Schockzustände können jedoch mit Norepinephrin (Noradrenalin) behandelt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Antikonvulsiva, wie z. B. Barbituraten, Carbamazepin, kommt es zu einem gesteigerten Metabolismus der Phenothiazine.

Die gleichzeitige Anwendung von Perphenazin-neuraxpharm 8 mg zusammen mit Phenytoin führt zu einer Veränderung des Phenytoin-Metabolismus. Dadurch können toxische Plasmaspiegel erreicht werden.

Perphenazin-neuraxpharm 8 mg sollte nicht mit Clozapin kombiniert werden, da das Risiko einer Blutbildstörung möglicherweise erhöht ist.

Bei gleichzeitiger Gabe von Perphenazin-neuraxpharm 8 mg und Propranolol erhöhen sich die Plasmaspiegel beider Medikamente.

Die Wirkung von Dopaminagonisten (z. B. Bromocriptin, Amantadin, Levodopa) wird abgeschwächt, die von Dopaminantagonisten (Metoclopramid, Bromoprid, Alizaprid) verstärkt.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Pentetrazol kann es zur Auslösung von Krampfanfällen des Gehirns kommen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Piperazin-haltigen Anthelmintika führt zu einem erhöhten Risiko extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen.

Durch die Kombination mit Lithiumsalzen können die Plasmaspiegel von Perphenazin erhöht werden. Dadurch erhöht sich das Risiko extrapyramidalmotorischer Begleitwirkungen. Umgekehrt können auch die Lithium-Plasmaspiegel erhöht werden. Sehr selten wurden unter dieser Kombi-

nation schwere neurotoxische Syndrome berichtet.

Die Wirkung von Antikoagulantien wird verstärkt.

Coffein wirkt möglicherweise den antipsychotischen Eigenschaften der Phenothiazine entgegen. Die Daten sind allerdings widersprüchlich.

Eine durch Polypeptid-Antibiotika (z. B. Capreomycin, Colistin, Polymyxin B) hervorgerufene Atemdepression kann durch Perphenazin-neuraxpharm 8 mg verstärkt werden.

Die Reaktion auf Anwendung von Gonadorelin kann durch Phenothiazine, der Prolaktin-Erhöhung wegen, abgeschwächt werden.

Die Stoffwechsellage von insulinbedürftigen Diabetikern unter Phenothiazinbehandlung (besonders bei hoher Dosierung) kann instabil werden und gegebenenfalls diätetische und medikamentöse Maßnahmen bzw. eine Anpassung der Antidiabetikaeinstellung notwendig machen.

Unter der Behandlung mit Perphenazin-neuraxpharm 8 mg kann das Ergebnis eines Schwangerschaftstests verfälscht sein (falsch positives Ergebnis).

Auf Alkohol sollte während der Behandlung mit Perphenazin-neuraxpharm 8 mg verzichtet werden.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In Einzelfallberichten und einer kontrollierten Studie wurde über unterschiedliche Fehlbildungen bei der Anwendung von Phenothiazinen berichtet. Ein kausaler Zusammenhang ließ sich durch größere Studien nicht erhärten. Zu Perphenazin liegen dokumentierte Erfahrungen über die Wirkung auf den menschlichen Embryo oder Feten nur in begrenztem Umfang vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Daher soll Perphenazin-neuraxpharm 8 mg im ersten Trimenon der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Im zweiten und dritten Trimenon soll Perphenazin-neuraxpharm 8 mg nur bei zwingender Indikation unter Berücksichtigung des Risikos für Mutter und Kind verordnet werden. Dabei sollte die niedrigste wirksame Dosis eingesetzt werden. Wenn eine Therapie mit Perphenazin-neuraxpharm 8 mg unbedingt erforderlich ist, ist zu beachten, dass die anticholinergen Wirkungen die in der Schwangerschaft häufig auftretende Obstipation verstärken können. Eine Beeinflussung des Blutdrucks der Mutter kann eine Beeinträchtigung der Durchblutung

der Plazenta zur Folge haben. Zur Verhinderung von Extrapyramidal- oder Entzugssymptomatik beim Neugeborenen sollte Perphenazin-neuraxpharm 8 mg in den letzten 10 Tagen der Schwangerschaft nicht mehr eingenommen werden.

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

Falls Perphenazin-neuraxpharm 8 mg einer Patientin im reproduktionsfähigen Alter verschrieben wird, sollte diese darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht oder eine Schwangerschaft vermutet.

Stillzeit

Perphenazin geht in hohen Konzentrationen in die Muttermilch über. Sollte eine Therapie unverzichtbar sein, ist gegebenenfalls abzustellen.

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

Neuroleptika können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch 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. Für Arbeiten ohne sicheren Halt ist das Gleiche zu beachten.

4.8 Nebenwirkungen

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)

Nervensystem und Psyche

Bei besonderer Empfindlichkeit des Patienten oder zu hoher Dosierung kann Perphenazin-neuraxpharm 8 mg körperliche Begleiterscheinungen hervorrufen, die sich vorwiegend als Bewegungs- oder extrapyramidal-motorische Störungen äußern.

Bei Behandlungsbeginn können vorkommen:

- sogenannte Frühdyskinesien mit Muskelkrampfungen im Bereich von Gesicht/ Mund, Hals und Armen (z. B. Torticollis) und

- Symptome ähnlich wie bei der Parkinson-Erkrankung (z. B. fehlende Mimik, Hypokinese, Rigor, Tremor).
- Einschlafstörungen, die sich vermeiden lassen, wenn die letzte Dosis nicht nach 17 Uhr genommen wird.

Nach längerer Behandlung können auftreten:

- Akathisie,
- sogenannte Spätdyskinesien (andauernde Bewegungsstörungen wie unwillkürliche Zuckungen im Gesicht oder auffällige Körperbewegungen).

Die extrapyramidal-motorischen Symptome, mit Ausnahme der Spätdyskinesien, sind in der Regel reversibel, bzw. durch Dosisreduktion oder zusätzliche Gabe eines Antiparkinsonmittels zu beheben. In Einzelfällen können nach Dauertherapie Spätdyskinesien bestehen bleiben.

Perphenazin-neuraxpharm 8 mg senkt die Krampfschwelle. Bei Patienten mit entsprechender Bereitschaft können Krampfanfälle hervorgerufen werden. Bei Epilepsie muss gegebenenfalls die Dosis des Antiepileptikums erhöht werden. Regelmäßige EEG-Kontrollen werden empfohlen.

Vorübergehend kann es unter Perphenazin-neuraxpharm 8 mg zu Müdigkeit kommen.

Unter Perphenazin-neuraxpharm 8 mg treten bei manchen Patienten zu Beginn der Behandlung Einschlafstörungen auf. Diese lassen sich vermeiden, wenn die letzte Dosis nicht nach 17 Uhr genommen wird.

Ferner können auftreten:

Unruhe, Erregung, Schwindel, Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Lethargie, delirante Syndrome (besonders in Kombination mit anticholinerg wirksamen Substanzen).

Eine sehr seltene Nebenwirkung ist das maligne neuroleptische Syndrom mit Fieber, Muskelsteife, Bewegungsarmut, vegetativen Entgleisungen (z. B. starkes Schwitzen, Speichelfluss) und Bewusstseinsstrübung bis hin zum Koma. Es erfordert das unmittelbare Absetzen von Perphenazin-neuraxpharm 8 mg und eine sofortige stationäre Behandlung.

Haut

Gelegentlich Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Hautreaktionen, Hautverfärbungen an lichtausgesetzten Stellen (vermehrte Lichtempfindlichkeit) und Photosensibilisierung („Sonnenallergie“), Schwitzen.

Sehr selten wurde eine Autoimmunerkrankung des Bindegewebes beobachtet (Lupus-erythematodes-like syndrome).

Augen

Häufig Akkommodationsstörungen, Erhöhung des Augeninnendrucks (Engwinkelglaukom).

Sehr selten Pigmentablagerungen in Kornea und Linse des Auges (bei Dauerbehandlung in hohen Dosen).

Magen-Darm-System / Harnwege

Häufig Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen.

Gelegentlich gastrointestinale Beschwerden (z. B. Nausea und Erbrechen nach plötzlichem Absetzen).

In sehr seltenen Fällen: paralytischer Ileus.

Leber

Gelegentlich Störungen der Leberfunktion (z. B. Anstieg der Leberenzyme; Cholestase).

Elektrolyte, Stoffwechsel, Hormonsystem

Häufig hormonelle Störungen (z. B. Galaktorrhö, Störung der Regelblutung, sexuelle Störungen), Gewichtszunahme, Störungen des Glukosestoffwechsels.

Herz-Kreislauf-System

Erregungsleitungsstörungen, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Hypotonie, Kreislaufunfähigkeit.

Perphenazin kann das QT-Intervall im EKG verlängern, in sehr seltenen Fällen bis hin zu potentiell tödlichen Herzrhythmusstörungen vom Typ *Torsades de Pointes*. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Perphenazin-neuraxpharm 8 mg abzubrechen (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Atemwege

Larynxödem, Asthma.

Blut

Insbesondere bei Langzeitbehandlung ist die Gefahr von Blutzellschäden (z. B. Agranulozytose) nicht völlig auszuschließen. Daher sind regelmäßig Blutbildkontrollen angezeigt. Weitere Hinweise unter 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

Gefäßerkrankungen

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

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

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

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

Wegen der großen therapeutischen Breite von Perphenazin kommt es in der Regel erst bei extrem hohen Dosen (z. B. mehr als 1000 mg) zu Intoxikationserscheinungen.

Symptomatik einer Intoxikation

Symptome einer Intoxikation sind Somnolenz bis Koma mitunter Erregung und delirante Verwirrtheit, seltener zerebrale Krampfanfälle, Hyperthermie, Hypothermie.

Kardiovaskulär: Hypotension, Tachykardie, im EKG Repolarisationsstörungen, Arrhythmie, Herz- und Kreislaufversagen (rasch bei massiver Intoxikation!).

Schwere extrapyramidale Störungen: akute dyskinetische Symptome, Zungen-Schlund-Syndrom, Blickkrämpfe, laryngeale oder pharyngeale Spasmen.

Anticholinerge Effekte: verschwommenes Sehen, Glaukomanfall, Ausbleiben der Darmmotilität, Urinretention.

Respiratorische Komplikationen: Zyanose, Atemdepression, Atemstillstand, Aspiration, (Broncho-)Pneumonie.

Therapie einer Intoxikation

Die Therapie erfolgt symptomatisch und unterstützend.

Versuche, ein Erbrechen zu induzieren, können wegen der antiemetischen Wirkung von Perphenazin-neuraxpharm 8 mg sehr erschwert sein.

Analeptika sind kontraindiziert, da infolge der Senkung der Krampfschwelle durch Perphenazin-neuraxpharm 8 mg eine Neigung zu zerebralen Krampfanfällen besteht. Bei Hypotonie keine adrenalinartig wirkenden, sondern noradrenalinartig wirkende Kreislaufmittel geben. Beta-adrenerge Agonisten sollten vermieden werden, weil sie die Vasodilatation erhöhen.

Flachlagerung des Patienten, wenn nötig Volumensubstitution. Eine Hypothermie sollte mit langsamer Erwärmung behandelt werden. Infusionen für unterkühlte Patienten sollten erwärmt werden.

Hohes Fieber sollte mit Antipyretika, gegebenenfalls mit Eisbädern behandelt werden.

Anticholinerge Symptome lassen sich gegebenenfalls durch die Gabe von Physostigminsalicylat (1 - 2 mg i.v.) behandeln (eventuell wiederholen); von einer routinemäßigen Anwendung muss jedoch der schweren Nebenwirkungen wegen abgesehen werden.

Bei wiederholten zerebralen Krampfanfällen Antikonvulsiva, wie z. B. Diazepam, aber nur, wenn die Voraussetzungen für künstliche Beatmung gegeben sind (Atemdepression!).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Neuroleptikum / Phenothiazin-Derivat
ATC-Code: N05AB03

In tierpharmakologischen und biochemischen Tests zeigt Perphenazin die Eigenschaften eines klassischen Neuroleptikums. Es wirkt Dopamin-antagonistisch, indem es postsynaptisch die zentralen Dopamin-Rezeptoren blockiert. Diese antidopaminergen Eigenschaften werden verantwortlich gemacht für die Hauptwirkung (antipsychotisch, antiemetisch) und erklären auch die neurologischen und endokrinen Nebenwirkungen (extrapyramidale Symptomatik, Prolaktinerhöhung). In tierpharmakologischen Vergleichsuntersuchungen erwies sich Perphenazin gegenüber Chlorpromazin als stärker wirksam. In seinem neuroleptischen Wirkungsspektrum ist es dem Haloperidol vergleichbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Wie alle Phenothiazine ist auch Perphenazin sehr lipophil, seine Membran- und Proteinbindung ist hoch (absolute Plasma-Eiweißbindung: 90 %). Perphenazin weist ähnlich wie Chlorpromazin einen ausgeprägten First-pass-Effekt auf. Unverändertes Perphenazin wird nur zu einem sehr geringen Teil renal ausgeschieden (2 %). Im Urin werden als Hauptmetaboliten Glukuronide und Sulfoxide von Perphenazin gefunden. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt rund 40 % und weist Schwankungen auf (15 - 99 %). Das Verteilungsvolumen ist mit 10 - 35 l/kg KG, entsprechend der großen Lipophilie, sehr hoch. Die Plasma-Clearance beträgt ca. 1800 ml/min.

Maximale Plasmakonzentrationen von Perphenazin werden ca. 1 - 4 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit von Perphenazin im Plasma beträgt 8 - 12 Stunden. Bei konstanter oraler Dosis können die Plasmaspiegel sehr stark intra- und interindividuell variieren. Optimale therapeutische Plasmakonzentrationen liegen zwischen 0,6 - 2,4 ng/ml.

Perphenazin passiert die Plazenta. Die Konzentrationen im Fetus und im Fruchtwasser sind jedoch sehr gering. Perphenazin geht in die Muttermilch über. Es wurden annähernd die gleichen Konzentrationen wie im Blut festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute toxikologische Wirkungen von Perphenazin betreffen vorwiegend das ZNS und das Herz-Kreislaufsystem (siehe Abschnitt 4.9). Bei weiblichen Ratten wurde nach 5-tägiger Behandlung ab einer Dosis von 5 mg/kg/Tag eine Brustdrüsenstimulation mit Laktation beobachtet, die auf eine erhöhte Prolaktinsekretion zurückgeführt wird.

Tierexperimentelle Untersuchungen zur chronischen Toxizität ergaben außer geringen Wachstumsstörungen bei der Ratte keine auffälligen Befunde (Hämatologie, klinische Chemie, Leber- und Nierenfunktion, Histologie). Es gab Hinweise auf eine vermehrte Prolaktinsekretion.

Untersuchungen zum mutagenen Potential von Perphenazin ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf ein genotoxisches Potential. Langzeituntersuchungen auf ein

karzinogenes Potenzial von Perphenazin liegen nicht vor. Aus Langzeituntersuchungen an Mäusen liegen Hinweise vor, dass Phenothiazine eine Induktion von Mammatumoren hervorrufen. Mammatumoren können eine Folge erhöhter Prolaktinkonzentrationen im Blut sein. Zahlreiche Neuroleptika rufen auch beim Menschen eine Hyperprolaktinämie hervor.

Reproduktionstoxikologische Studien ergaben Hinweise auf teratogene Wirkungen bei Ratten (Gaumenspalten, Retrognathie) und auf embryo- bzw. fetotoxische Effekte (Aborte, Totalresorptionen, Totgeburten). Die Exposition in der Peri- und Postnatalphase führte bei Ratten zur erhöhten Neugeborenensterblichkeit.

Perphenazin blockiert exprimierte HERG-Kanäle *in vitro* in hohen nanomolaren Konzentrationen (IC₅₀: 630 nM). Die therapeutisch wirksamen freien Plasmakonzentrationen von Perphenazin liegen im unteren nanomolaren Bereich. Anhand der vorliegenden Daten ist das Potential zur Auslösung bestimmter Formen von Kammerherzrhythmusstörungen (Torsades de Pointes) bei bestimmungsgemäßer Anwendung eher gering, kann jedoch mit einer Erhöhung der Plasmakonzentration und dem Vorliegen weiterer arrhythmogen wirkender Risikofaktoren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) weiter ansteigen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Cellulosepulver
Crospovidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Saccharin-Natrium

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterverpackungen aus PVC/PVDC-Folie und Aluminiumfolie
Originalpackungen mit 20, 50 und 100 Tabletten
Klinikpackungen mit 250 (5 x 50) und 1000 (10 x 100) Tabletten (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. ZULASSUNGSNUMMER

6525926.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.03.2005

10. STAND DER INFORMATION

07/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig