

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Perazin-neuraxpharm 25 mg

Filmtabletten

Perazin-neuraxpharm 100 mg

Filmtabletten

Perazin-neuraxpharm 200 mg

Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Perazindimalonat

Perazin-neuraxpharm 25 mg

1 Filmtablette enthält 40,33 mg Perazindimalonat, entsprechend 25 mg Perazin.

Perazin-neuraxpharm 100 mg

1 Filmtablette enthält 161,31 mg Perazindimalonat, entsprechend 100 mg Perazin.

Perazin-neuraxpharm 200 mg

1 Filmtablette enthält 322,62 mg Perazindimalonat, entsprechend 200 mg Perazin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Perazin-neuraxpharm 25 mg

Runde, rosafarbene Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Perazin-neuraxpharm 100 mg

Runde, rosafarbene Filmtablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Tablette kann in vier gleiche Teile geteilt werden.

Perazin-neuraxpharm 200 mg

Runde, rosafarbene Filmtablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Tablette kann in vier gleiche Teile geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Akute psychotische Syndrome mit Wahn, Halluzinationen, Denkstörungen, Ich-Störungen; katatone Syndrome.
- Chronisch verlaufende endogene und exogene Psychosen (zur Symptomsuppression und Rezidivprophylaxe).
- Maniforme Syndrome.
- Psychomotorische Erregungszustände.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Darreichungsform, Dosierung und Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, die Indikation, die Schwere der Krankheit und die mögliche sonstige neuroleptische Medikation angepasst werden.

Die antipsychotische Wirkung erreicht ihr Maximum zuweilen erst nach ein- bis dreiwöchiger Behandlung, während die psychomotorisch dämpfende Wirkung sofort eintritt.

Ein Behandlungsbeginn mit langsam ansteigender Dosierung wird für die ambulante Therapie vorgeschlagen. Bei stationärer Behandlung kann auch mit höheren Dosen begonnen werden, um eine rasche Wirkung zu erzielen. Abrupte starke Dosisänderungen sollten wegen des erhöhten Nebenwirkungsrisikos vermieden werden. Nach einer längerfristigen Therapie muss die Reduktion der Dosis in sehr kleinen Schritten über große Zeiträume hinweg erfolgen.

Die im Folgenden aufgeführten Tagesdosen können als Richtwerte gelten. Die Tagesdosis kann auf mehrere Einzeldosen verteilt werden.

Akute psychotische und katatone Symptome, psychomotorische Erregungszustände, maniforme Syndrome

Erwachsene erhalten zu Beginn Einzeldosen von 50 - 150 mg Perazin. In den ersten 24 Stunden kann eine Steigerung der Dosis bis höchstens 500 mg Perazin erfolgen.

Nach Abklingen akuter Symptome beträgt bei stationärer Behandlung die Erhaltungsdosis für Erwachsene in der Regel 200 - 600 mg Perazin pro Tag, bei therapieresistenten Fällen bis 1000 mg Perazin.

Bei ambulanter Behandlung beträgt die Erhaltungsdosis für Erwachsene in der Regel bis 300 mg Perazin pro Tag, bei sorgfältiger Beobachtung auch darüber.

Chronisch verlaufende endogene und exogene Psychosen (zur Symptomsuppression und Rezidivprophylaxe)

Die Tagesgesamtosis beträgt für Erwachsene bei oraler Einnahme in der Regel 75 - 600 mg Perazin.

Dosierung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten kann in der Regel mit niedrigeren Dosen - meist der Hälfte der o. g. Mengen - eine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden.

Dosierung bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Dosis zu reduzieren. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten sollten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Perazin, andere Neuroleptika, insbesondere vom Phenothiazin-Typ, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bestehen einer schweren Blutzell- und Knochenmarkschädigung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Perazin darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- anamnestisch bekanntem malignem neuroleptischem Syndrom,
- akuter Intoxikation mit zentral dämpfenden Pharmaka (z. B. Opiate, Hypnotika, Antidepressiva, Neuroleptika, Tranquilizer) und Alkohol,
- Leukopenie und anderen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems,
- prolaktinabhängigen Tumoren, z. B. Mamma-Tumoren,
- schwerer Lebererkrankung,
- kardialer Vorschädigung,
- schwerer Hypotonie, orthostatischer Dysregulation,
- epileptischen Anfällen in der Anamnese,
- nicht pharmakogenen Parkinson-Syndromen,
- Glaukom, Miktionsstörungen, Pylorusstenose, Prostatahypertrophie,
- 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),

Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren sind von der Behandlung mit Perazin auszunehmen, da kein ausreichendes klinisches Erkenntnismaterial vorliegt.

Vor der Behandlung mit Perazin ist das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Thrombozytenzahl) zu kontrollieren. Bei abweichenden Blutwerten darf keine Behandlung mit Perazin erfolgen.

Während der Behandlung sind regelmäßig Blutbildkontrollen (Leukozytenzahl und Differentialblutbild) durchzuführen.

Nach Beginn der Behandlung sollten in den ersten vier Monaten die Kontrollen möglichst wöchentlich erfolgen, bei unauffälligen Befunden erscheint danach eine monatliche Blutbildkontrolle ausreichend. Bei schnellem Absinken der Leukozytenzahl - insbesondere bei Werten unter $3000/\text{mm}^3$ - oder anderen Blutbildveränderungen ist die Behandlung mit Perazin sofort abzubrechen und durch andere Therapieformen zu ersetzen.

Gegebenenfalls sind intensivmedizinische 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.

Wegen einer möglichen Lichtüberempfindlichkeit der Haut (siehe Abschnitt 4.8) sollten intensive Sonnenbäder vermieden oder zumindest die Haut durch Anwendung eines Lichtschutzmittels geschützt werden.

Bei Patienten mit organischen Hirnschäden, arteriosklerotischen Gehirngefäßerkrankungen und Depressionen ist bei der Therapie mit Perazin besondere Vorsicht geboten (z. T. Verstärkung der depressiven Symptomatik). Bei Stammganglienerkrankungen (z. B. M. Parkinson) sollte Perazin nur in Ausnahmefällen angewendet werden, bei Verschlechterung der Symptomatik ist die Behandlung abzusetzen.

Bei Patienten mit epileptischen Anfällen ist zu berücksichtigen, dass Perazin die Anfallsbereitschaft erhöhen kann. Das Auftreten von Krampfanfällen wird durch hohe Dosen zu Behandlungsbeginn, schnelle Dosissteigerungen und abruptes Absetzen hoher Dosen begünstigt. Bei Bestehen eines Anfallsleidens ist, bei gleichzeitiger Fortführung der antikonvulsiven Medikation, keine absolute Kontraindikation für eine Verordnung von Neuroleptika bei psychiatrischer Indikation gegeben.

Bei Auftreten von hohem Fieber und Muskelstarre ist an ein malignes neuroleptisches Syndrom zu denken (siehe Abschnitt 4.8), welches nicht selten als Katatonie fehlagnostiziert wird. Da hier eine erneute Gabe eines Neuroleptikums lebensbedrohend sein kann, ist die Differentialdiagnose von entscheidender Bedeutung (u. a. Medikamentenanamnese, Prüfung auf Rigor, Fieber sowie Anstieg der Kreatinkinase-Aktivität im Blut, Myoglobinanstieg in Blut und Harn).

Bei gestörter Leberfunktion müssen die Dosen angepasst werden. Besonders bei älteren Patienten ist wegen der erhöhten Empfindlichkeit besondere Vorsicht geboten. Die anticholinergen Nebenwirkungen sind häufig stärker ausgeprägt.

Ältere Patienten können bereits bei niedrigen Dosierungen extrapyramidale Nebenwirkungen entwickeln. Die Häufigkeit von Spätdyskinesien ist erhöht. Auch die sedierende Wirkung ist bei älteren Patienten stärker ausgeprägt. Hypotonien können häufiger auftreten.

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.

Perazin 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. Perazin 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 Perazin identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Perazin kann zu einer Verstärkung der Alkoholwirkung und zu einer Blutdrucksenkung führen. Bei kombinierter Anwendung mit zentral dämpfenden Pharmaka kann es zu verstärkter Sedierung oder Atemdepression kommen.

Vor allem im Hinblick auf die verzögerte Reaktionsgeschwindigkeit sollten Kombinationen zwischen Perazin und Tranquilizern vermieden werden.

Bei Kombination von Perazin 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 stark erhöht, so dass eine vermehrte Toxizität der Antidepressiva resultieren kann.

Die Plasmakonzentration von Clozapin kann durch die gleichzeitige Gabe von Perazin stark erhöht werden.

Die Befunde bezüglich des Auftretens von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen unter der Kombination von Perazin und MAO-Hemmstoffen sind widersprüchlich. Ein Fallbericht erwähnte die Entwicklung eines stuporösen Zustandsbildes unter Kombinationsbehandlung mit dem MAO-Hemmer Phenelzin. Vergleichbare Wechselwirkungen von Perazin und anderen MAO-Hemmstoffen sind bisher nicht bekannt geworden.

Die Kombination von Perazin mit Lithium führt zu einer starken Zunahme extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen (Gangstörungen, rumpfnähe Hyperkinesen, Tremor, Rigor).

Bei starken Rauchern ist die Clearance von Phenothiazinen durchschnittlich erhöht mit einer größeren Streuung.

Die gleichzeitige Gabe von oralen Kontrazeptiva kann zu einer Hemmung des Abbaus der Phenothiazine führen mit der Folge einer Verstärkung von erwünschten und unerwünschten Wirkungen.

Die Kombination zwischen Phenothiazinen und Opioiden sowie anderen Analgetika und Antipyretika führt zu einer Verstärkung der analgetischen und sedativen Effekte.

Antihypertensiva werden in ihrer blutdrucksenkenden Wirkung verstärkt bei gleichzeitiger Verstärkung orthostatischer Kreislaufdysregulationen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Antikonvulsiva kommt es zu einem gesteigerten Metabolismus 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, andere Neuroleptika), zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika) oder den hepatischen Abbau von Perazin hemmen können, ist zu vermeiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 Perazin liegen keine ausreichend dokumentierten Erfahrungen über die Wirkung auf den menschlichen Embryo oder Feten vor. Perazin ist plazentagängig. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität von Perazin liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Daher soll Perazin-neuraxpharm im ersten Trimenon der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Im zweiten und dritten Trimenon soll Perazin-neuraxpharm nur bei zwingender Indikation unter Berücksichtigung des Risikos für Mutter und Kind verordnet werden. Dabei sollte die niedrigste wirksame Dosis eingesetzt werden. Zur Verhinderung von Extrapyramidal- oder Entzugssymptomatik beim Neugeborenen sollte Perazin-neuraxpharm in den letzten 10 Tagen der Schwangerschaft nicht mehr angewendet werden.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Perazin) 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.

Falls Perazin-neuraxpharm 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

Perazin und dessen Metabolite gehen in die Muttermilch über. Sollte eine Therapie unverzichtbar sein, ist abzustillen.

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

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch und besonders in den ersten Tagen kann Perazin die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder anderen zentral wirksamen Medikamenten.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten zumindest während der ersten Tage der Behandlung unterbleiben. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft 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 ($\geq 10\%$)

Häufig ($\geq 1\%$, $< 10\%$)

Gelegentlich ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$)

Selten ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$)

Sehr selten ($< 0,01\%$ oder unbekannt)

Häufig kommt es bei der Behandlung mit Perazin zur Sedierung und zu passageren Erhöhungen der Leberenzymaktivitäten.

Häufig kommt es bei der Behandlung mit Perazin zu Frühdyskinesien (krampfartiges Herausstrecken der Zunge, Verkrampfung der Schlundmuskulatur, okulogyre Krisen, Schiefhals, Versteifung der Rückenmuskulatur, Kiefermuskelkrämpfe) oder zu einem Parkinson-Syndrom (Zittern, Steifigkeit, Bewegungsarmut). Bei Auftreten von Frühdyskinesien oder Parkinson-Syndromen ist eine Dosisreduktion oder Behandlung mit anticholinergen Antiparkinsonmitteln erforderlich.

Häufig, insbesondere zu Beginn der Behandlung, treten Hypotonie bzw. orthostatische Dysregulation und eine reflektorische Beschleunigung der Herzfrequenz auf.

Ebenfalls häufig werden EKG-Veränderungen in Form klinisch nicht bedeutsamer Erregungsrückbildungsstörungen beschrieben.

Perazin kann das QT-Intervall verlängern, Torsades-de-Pointes-Arrhythmien sind insbesondere beim Vorliegen weiterer Risikofaktoren nicht auszuschließen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). In diesen Fällen ist die Behandlung mit Perazin-neuraxpharm abzubrechen.

Gelegentlich sind Blutbildveränderungen (passagere Eosinophilien und relative Granulozytopenien bei Lympho- oder Monozytosen) zu beobachten. Vor allen Dingen unter höheren Dosen können gelegentlich auftreten: Störungen der Speichelsekretion, verstopfte Nase, Veränderungen des Augeninnendrucks, Schwitzen, Akkommodationsstörungen, vermehrtes Durstgefühl, Mundtrockenheit sowie Gewichtszunahme.

In seltenen Fällen kann es zu Störungen beim Harnlassen, zu Obstipation sowie zu Auswirkungen auf die sexuellen Funktionen (z. B. Beeinträchtigung der sexuellen Reaktionsfähigkeit, sexuellen Appetenz, Störungen der Erektion und Ejakulation) kommen.

Veränderungen des oralen Glukosetoleranztestes im Sinne hyperglykämischer Normabweichung sind unter mittleren bis hohen Dosen häufig.

Gelegentlich, vor allem unter höheren Dosen und bei längerer Behandlung, kann eine Akathisie (beinbetonte Bewegungsunruhe, häufig mit depressiver Verstimmung verbunden) auftreten. Die Behandlung der Akathisie ist schwierig; zunächst kann eine Dosisreduktion versucht werden. Sedativa, Hypnotika und GABA-Rezeptoragonisten sind mit wechselndem Erfolg eingesetzt worden.

Nach längerfristiger Anwendung von Neuroleptika können gelegentlich (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 langandauernder Perazin-Monotherapie in individuell abgestimmter und möglichst niedriger Dosierung sind Spätdyskinesien bisher nicht beobachtet worden bzw. in ihrem kausalen Zusammenhang zu Perazin fraglich.

Grundsätzlich können Spätdyskinesien unter der Neuroleptika-Therapie maskiert werden und dann erst nach Beendigung der Behandlung in Erscheinung treten.

Gelegentlich können eine Leukopenie, Galaktorrhö, Amenorrhö, Brustdrüsenvergrößerung und Temperaturerhöhungen, Photosensibilität der Haut und der Augen, Sensibilitätsstörungen an Händen und/oder Füßen (insbesondere nach starker Sonnenbestrahlung) sowie allergische Hauterscheinungen beobachtet werden.

Die nach Abklingen einer akuten Psychose häufig zu beobachtenden depressiven Syndrome können in seltenen Fällen durch eine Perazin-Behandlung verstärkt werden.

Selten kommt es zu einer Thrombopenie, zu Nasenbluten, zu schweren phototoxischen Reaktionen, zum Auftreten von Krampfanfällen, zum Kreislaufversagen oder zu einem anticholinergen Delir. Unter extrem hohen Dosen von Perazin können schwere Leberschädigungen häufiger sein.

In Einzelfällen wurde über folgende Symptome und Syndrome berichtet: Schlafstörungen, Verwirrheitszustände und allgemeine Unruhe, amentielle Syndrome, Bewusstseinstörungen und stuporöse Zustandsbilder, vermehrtes Träumen, Alp- und Angstträume, respiratorische Störungen, Agranulozytose, nekrotisierende Enteritis, Lupus erythematodes.

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.)

In Einzelfällen kann es bei der Behandlung mit Neuroleptika zu einem lebensbedrohlichen malignen neuroleptischen Syndrom mit Fieber über 40 °C und Muskelstarre (Anstieg des Myoglobins und der Kreatinkinase-Aktivität [CK] im Blut) kommen.

Bisher ist über eine derartige Nebenwirkung unter Perazin-Therapie nicht berichtet worden.

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

Sofortiges Absetzen des Medikamentes, 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 KG/Tag) in Kombination mit Bromocriptin (7,5 bis 30 mg/Tag oral).

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

a) Symptome der Intoxikation

Extrapyramidale Störungen mit starkem Rigor, Sedierung bis hin zu schweren Bewusstseinsstörungen, epileptische Anfälle, Hypothermie sowie kardiovaskuläre Komplikationen in Form von Hypotension, Tachykardie oder Bradykardie und Herzrhythmusstörungen (Repolarisationsstörungen im EKG, Torsades de Pointes nach QT-Intervallverlängerung möglich), Herz- und Kreislaufversagen sowie respiratorische Komplikationen wie Zyanose, Atemdepression bis hin zum Atemstillstand, Aspiration und (Broncho-) Pneumonie.

b) Therapie der Intoxikation

Die Therapie erfolgt unter intensivmedizinischen Bedingungen symptomatisch und unterstützend, orientiert an den allgemeinen Prinzipien der Vorgehensweise bei Überdosierungen, mit folgenden Besonderheiten:

Bei Hypotonie sollten wegen der möglichen paradoxen Reaktion keine adrenalinartigen Kreislaufmittel, sondern noradrenalinartig wirkende Mittel (z. B. Noradrenalin-Dauertropfinfusion oder Angiotensinamid) gegeben werden.

Versuche, ein Erbrechen zu induzieren, können wegen antiemetischer Wirkungen von Perazin sehr erschwert sein.

Wegen der schnellen Resorption ist eine Magenspülung bei Monointoxikation nur in früh erkannten Fällen sinnvoll. Grundsätzlich sollte jedoch immer an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation gedacht werden.

Forcierte Diurese oder Dialyse sind nach experimentell erhobenen Befunden wenig hilfreich.

Bei schweren extrapyramidalen Symptomen sind Antiparkinsonmittel, z. B. Biperiden i.v., zu geben. Eine Verkrampfung der Schlundmuskulatur kann die Intubation erschweren.

Bei wiederholten epileptischen Anfällen sind Antikonvulsiva indiziert unter der Voraussetzung, dass eine künstliche Beatmung möglich ist, weil die Gefahr einer Atemdepression besteht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittelpotentes Neuroleptikum, Phenothiazin-Derivat.

ATC-Code: N05AB10

Perazin ist eine psychotrope Substanz aus der Reihe der Phenothiazine mit einem unsubstituierten Trizyklus und einer Piperazinyl-Seitenkette. Perazin wirkt im Tierversuch antagonistisch auf Dopamin-D₁- und -D₂-Rezeptoren. Bei der Verdrängung von ³H-Spiroperidol vom Dopaminrezeptor des Schweinestriatums wird eine halbmaximale Sättigungskonstante von 175 nmol/l gemessen. Hierdurch wird die Prolaktinsekretion erhöht, eine Verminderung der Apomorphin- und Amphetaminhyperaktivität sowie eine Kataplexie und Hemmung des bedingten Fluchtreflexes bewirkt. Außerdem wirkt Perazin antagonistisch auf alpha-adrenerge, cholinerge, histaminerge (H₁ stärker als H₂) und serotonerge Rezeptoren. Bei einer chronischen Gabe kann es zu einer Erhöhung der postsynaptischen Dopaminrezeptorendichte in bestimmten Regionen kommen. Für verschiedene Teilwirkungen ist Toleranzentwicklung beobachtet worden. Das klinische Wirkprofil ist durch eine antipsychotische Wirkung (Reduktion von Wahn, Halluzinationen, Denkstörungen, Ich-Störungen) sowie therapeutisch günstige Beeinflussung katatoner Erregung und affektiver Gespanntheit charakterisiert. Darüber hinaus senkt Perazin den Blutdruck, wirkt sedierend, verlängert die Schlafzeit unter Thiopental und verstärkt die analgetische Morphinwirkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Perazin wird nach oraler Gabe schnell resorbiert und erreicht innerhalb von 1 - 4 Stunden maximale Plasmakonzentrationen. Nach einer Tagesdosis von 500 mg Perazin wurden maximale Plasmakonzentrationen von 80 - 440 ng/ml gemessen. Durch einen wahrscheinlich hohen First-pass-Effekt kommt es zu großer intra- und interindividueller Variabilität.

Der therapeutische Plasmakonzentrationsbereich wird im Steady-state mit 100 - 230 ng/ml angenommen. Die Gleichgewichtskonzentration wird für Perazin nach 7- bis 8-tägiger Therapie erreicht, für Desmethylperazin nach 14 Tagen.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 94 - 97 %, vornehmlich an saures α_1 -Glykoprotein, Albumin und Lipoproteine. Das scheinbare Verteilungsvolumen wird auf 20 - 30 l/kg geschätzt.

Elimination

In Einzeldosisversuchen erfolgte die Elimination von Perazin multiphasisch und unstetig. In den letzten 12 - 18 h erfolgte der Abfall der Plasmakonzentration von Perazin mit einer Halbwertszeit von 8 - 16 Stunden (n = 10). Die Elimination erfolgte zu je etwa der Hälfte renal und über die Faeces, und zwar fast ausschließlich in Form von Metaboliten. Bei langfristiger Medikation erhöht sich der Anteil biliär ausgeschiedener Biotransformationsprodukte. Die Pharmakokinetik ist bei älteren Patienten im Sinne einer verringerten Metabolisierungsrate sowie einer verlängerten Elimination verändert.

Aufgrund der hohen Lipophilie überwindet Perazin die Blut-Hirn-Schranke sowie die Plazentaschranke und tritt in die Muttermilch über.

Biotransformation

Perazin unterliegt einer ausgeprägten Metabolisierung in der Leber. Als primäre Metaboliten treten die Oxidationsprodukte Perazin-N-oxid, Perazin-Sulfoxid, Desmethylperazin und 3-Hydroxyperazin auf. Eine große Zahl weiterer Metaboliten entsteht durch Kombination der Abbauege und durch Glukuronidierung der 3-Hydroxy-Derivate. Der Piperazinring der Seitenkette kann zum Piperazin-2,5-dion oxidiert und teilweise vollständig abgebaut werden. Nach Entfernung der terminalen Methylgruppe entsteht beim teilweisen Abbau ein Ethylendiamin-Derivat mit einer langen Verweilzeit im Organismus. Beim vollständigen Abbau entsteht 3-(Phenothiazin-10-yl)propylamin (PPA), das von den Patienten noch nach Wochen und Monaten nach Beendigung der Therapie mit Perazin im Harn ausgeschieden wird. Von keinem der Metaboliten einschließlich Desmethylperazin ist eine wesentliche pharmakologische Aktivität bekannt. Bei längerfristiger Gabe von Perazin steigt die Geschwindigkeit von Demethylierungsreaktionen in der Leber.

Die absolute Bioverfügbarkeit ist nicht bestimmbar, da wegen der Nebenwirkungen bei parenteraler Applikation entsprechende Untersuchungen nicht durchführbar sind. In der Literatur werden Schätzungen von 3 % mitgeteilt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute toxikologische Wirkungen von Perazin betreffen vorwiegend das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislauf-System (siehe Abschnitt 4.9); verwertbare präklinische Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen nicht vor.

In-vitro-Untersuchungen zum mutagenen Potential von Perazin ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf ein genotoxisches Potential. Langzeituntersuchungen auf ein karzinogenes Potential von Perazin 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 wurden nicht durchgeführt.

Verschiedene Phenothiazine blockieren exprimierte HERG-Kanäle in vitro in mikromolaren Konzentrationen, die im oberen Bereich therapeutischer Plasmakonzentrationen liegen. Diese Kanäle sind für die Repolarisation im Herz verantwortlich. Die Substanzen haben daher das Potential zur Auslösung bestimmter Formen von Kammerherzrhythmusstörungen (Torsades de Pointes). Für Perazin gibt es bisher keine Untersuchungen dazu.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat

Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz

Copovidon

Hochdisperses Siliciumdioxid

Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hypromellose
Povidon (K 25)
Talkum
Crospovidon
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen!
Nicht über 30 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC-/Aluminiumfolie
OP mit 20 Filmtabletten
OP mit 50 Filmtabletten
OP mit 100 Filmtabletten
Klinikpackungen mit 250 (5 x 50) und 1000 (10 x 100) Filmtabletten (Bündelpackungen)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Perazin-neuraxpharm 25 mg: 6625763.01.00

Perazin-neuraxpharm 100 mg: 6625763.00.00

Perazin-neuraxpharm 200 mg: 6625763.02.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG /
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Perazin-neuraxpharm 25 mg: 28.12.2004

Perazin-neuraxpharm 100 mg: 28.12.2004

Perazin-neuraxpharm 200 mg: 22.12.2004

10. STAND DER INFORMATION

11/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig