

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neurocil 25 mg, Filmtabletten
Neurocil 100 mg, Filmtabletten
Neurocil Tropfen, 40 mg/ml, Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Neurocil Ampullen, 25 mg/ml, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Neurocil 25 mg

1 Filmtablette enthält:
33,8 mg Levomepromazinmaleat, entspr. 25 mg Levomepromazin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 46,95 mg Lactose-Monohydrat

Neurocil 100 mg

1 Filmtablette enthält:
135,2 mg Levomepromazinmaleat, entspr. 100 mg Levomepromazin.

Neurocil Tropfen

1 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung enthält:
44,8 mg Levomepromazinhydrochlorid, entspr. 40 mg Levomepromazin.
(bei 30 ml und 50 ml Tropfflasche: 1 ml entspricht 40 Tropfen; bei der Pipettenflasche ist das Volumen mit der Pipette abzumessen)
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 21,5 Vol.-% Ethanol, 200 mg Sucrose

Neurocil Ampullen

1 Ampulle (= 1 ml Injektionslösung) enthält:
28 mg Levomepromazinhydrochlorid, entspr. 25 mg Levomepromazin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 6,5 mg Natriumchlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Neurocil 25 mg

Filmtablette

Weiß, runde Filmtablette mit Bruchkerbe und der Prägung N 25 auf einer Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Neurocil 100 mg

Filmtablette

Weiß, runde Filmtablette mit Kreuzbruchkerbe.

Die Kreuzbruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Neurocil Tropfen

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare, hellbraune Lösung.

Neurocil Ampullen

Injektionslösung

Klare, farblose bis schwach gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Neurocil 25 mg, Neurocil 100 mg, Neurocil Tropfen

- Zur Dämpfung psychomotorischer Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychotischer Störungen,
- bei akuten Erregungszuständen bei manischen Episoden,
- zur Kombinationstherapie bei der Behandlung von schweren und / oder chronischen Schmerzen.

Neurocil Ampullen

- Akutbehandlung schwerer psychomotorischer Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychotischer Störungen,
- bei akuten Erregungszuständen bei manischen Episoden,
- zur Kombinationstherapie bei der Behandlung von schweren und / oder chronischen Schmerzen.

Die parenterale Anwendung von Neurocil Ampullen sollte nur unter stationären Behandlungsbedingungen erfolgen (Vorsichtshinweise beachten, siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung von Neurocil richtet sich nach den individuellen Erfordernissen. Als durchschnittliche Dosierung wird empfohlen:

Allgemein:

Erwachsene:

ambulante Behandlung:

einschleichend 15-30 mg Levomepromazin/Tag (= 3mal 5-10 Neurocil Tropfen), bis zu 75-150 mg Levomepromazin/Tag (= 3mal 1-2 Filmtabletten Neurocil 25 mg).

stationäre Behandlung von Psychosen:

einschleichend 75-100 mg Levomepromazin/Tag (= 3 bis 4mal 1 Filmtablette Neurocil 25 mg); dann Steigerung über 150 mg Levomepromazin/Tag (= 3mal 2 Filmtabletten Neurocil 25 mg) auf bis zu 300 mg Levomepromazin/Tag (= 3mal 1 Filmtablette Neurocil 100 mg), bei schweren Psychosen bis zu 600 mg Levomepromazin/Tag (= 3mal 2 Filmtabletten Neurocil 100 mg).

parenterale Behandlung starker Erregungszustände:

25-50 mg Levomepromazin (= 1-2 Neurocil Ampullen) tief intramuskulär; bei mehrmaliger Wiederholung der Injektionen sind im allgemeinen Tagesdosen von 100 bis 150 mg Levomepromazin (= 4-6 Neurocil Ampullen) ausreichend.

stationäre Behandlung schwerer Schmerzzustände:

einschleichender Beginn mit 25-50-75 mg Levomepromazin/Tag; anschließend, falls erforderlich, langsame Steigerung der Dosis auf bis zu 300 mg Levomepromazin täglich; anfangs als Tropfen, dann Filmtabletten zu 25 mg, schließlich Filmtabletten zu 100 mg.

Dosierung

Neurocil 25 mg und Neurocil 100 mg:

Die Behandlung wird einschleichend mit 50-75 mg Levomepromazin/Tag (= 2 bis 3mal 1 Filmtablette Neurocil 25 mg) begonnen. Dann folgt eine allmähliche Steigerung bis zu der für den Therapieerfolg ausreichenden Tagesdosis. Diese liegt im allgemeinen bei 150-300 mg Levomepromazin/Tag (= 3mal 2 Filmtabletten Neurocil 25 mg bis 3mal 1 Filmtablette Neurocil 100 mg). Die langsame Reduzierung auf eine Erhaltungsdosis muss vom Arzt veranlasst werden.

Bei starken Schmerzzuständen kann mit noch kleineren Dosen begonnen werden. Diese Dosen können nach Bedarf gesteigert werden.

Neurocil Tropfen:

Tropfflasche (1 Tropfen = 1 mg)

Die Tagesdosis wird auf 3 Einzeldosen verteilt und die Behandlung Erwachsener mit 15-30 mg Levomepromazin (= 3mal 5-10 Neurocil Tropfen) eingeleitet. Eine Steigerung der Tagesdosis bis auf etwa 75-150 mg Levomepromazin (= 3mal 25-50 Neurocil Tropfen täglich) soll langsam erfolgen. Höhere Dosen sind zweckmäßigerweise in Form von Neurocil 25 mg bzw. 100 mg Filmtabletten einzunehmen. Wird für die höheren Dosierungen auf Neurocil Tropfen in der Pipettenflasche umgestellt, ist zu beachten, dass mit der Pipettenflasche die Dosierung durch Abmessen der notwendigen Menge in Millilitern erfolgt. Eine Dosierung kann dabei nur in Vielfachen von 20 mg Levomepromazin (= 0,5 ml Neurocil Tropfen) erfolgen.

Pipettenflasche (1 ml = 40 mg)

Die Behandlung für Erwachsene wird mit 15-30 mg Levomepromazin als Tagesdosis eingeleitet, hierfür sollte die Tropfflasche Neurocil Tropfen verwendet werden, da Einzeldosen von weniger als 20 mg Levomepromazin (= 0,5 ml Neurocil Tropfen) mit der Pipettenflasche nicht abgemessen werden können. Eine Steigerung der Tagesdosis auf 75-150 mg Levomepromazin soll langsam und nur nach ärztlicher Anweisung erfolgen, mit der Pipettenflasche können Dosierungen von 80-140 mg (entsprechend 2-3,5 ml) abgemessen werden. Die Tagesdosis wird üblicherweise auf 3 Einzeldosen verteilt.

Mit der Pipettenflasche können Einzeldosen nur in Vielfachen von 20 mg Levomepromazin (= 0,5 ml Neurocil Tropfen) erfolgen, für Einzeldosen unter 20 mg Levomepromazin (= 0,5 ml Neurocil Tropfen) oder falls eine feinere Dosierungseinstellung erforderlich ist, wird die Tropfflasche Neurocil Tropfen empfohlen.

Neurocil Ampullen:

Neurocil Ampullen müssen individuell einschleichend dosiert werden. Als Einzeldosis werden 25 mg Levomepromazin (= 1 ml Injektionslösung = 1 Neurocil Ampulle) tief intramuskulär injiziert. Bei starker Erregung können ohne weiteres 50 mg Levomepromazin (= 2 ml Injektionslösung = 2 Neurocil Ampullen) gegeben werden. Ist die mehrmalige Wiederholung parenteraler Gaben erforderlich, sind im allgemeinen Tagesdosen von 100-150 mg Levomepromazin (= 4-6 Neurocil Ampullen) ausreichend.

Hinweis

Ist eine Therapie mit starken Schmerzmitteln vor der Neurocil-Behandlung bereits eingeleitet worden, können die Dosen dieser Präparate im allgemeinen reduziert werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Hypnotika, z. B. Barbituraten oder Analgetika (siehe Abschnitt 4.5), kann deren Dosis aufgrund der potenzierenden Eigenschaften von Neurocil im allgemeinen mindestens auf die Hälfte reduziert werden.

Ältere Patienten und Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Bei älteren Patienten und Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen muss die Dosis mit besonderer Vorsicht angepasst werden, da mit verstärktem Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Art der Anwendung

Neurocil 25 mg bzw. 100 mg:

Die Filmtabletten Neurocil 25 mg bzw. 100 mg sollten mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Tablette Neurocil 25 mg ist nicht zur Teilung vorgesehen.

Neurocil Tropfen:

Neurocil Tropfen können mit Wasser verdünnt eingenommen werden.

Anleitung zum Gebrauch der Tropfflasche:

Tropfflasche nach Abschrauben des Verschlusses senkrecht nach unten halten und nötigenfalls mit dem Finger leicht auf den Flaschenboden klopfen.

Neurocil Ampullen:

Zur intramuskulären Anwendung und zur intravenösen Anwendung (nach Verdünnung).

Die intravenöse Injektion bleibt auf Ausnahmefälle beschränkt. Der Inhalt einer Ampulle wird mit physiologischer Kochsalzlösung auf 10 ml verdünnt und ganz langsam i.v. injiziert. Subkutane, paravenöse und intraarterielle Injektionen sind zu vermeiden, da Gewebsschäden bis zum Totalverlust der betreffenden Extremität eintreten können. Wegen der Häufigkeit von Gefäßanomalien in der Ellenbeuge, die zu einer versehentlichen intraarteriellen Injektion verleiten können, sollten für die intravenöse Injektion Venen außerhalb der Ellenbeuge verwendet werden.

Bei parenteraler Neurocil-Gabe ist strikte Bettruhe einzuhalten. Die Behandlung sollte stationär eingeleitet werden. Für die ambulante Weiterbehandlung mit Erhaltungsdosen stehen orale Darreichungsformen von Neurocil zur Verfügung. Je nach Schwere der Störungen und Zustand des Patienten wird die Neurocil-Medikation mit parenteralen oder aber oralen Gaben begonnen.

Bei Injektion: Nach Anbruch Restmenge verwerfen.

Bei intravenöser Anwendung: Die gebrauchsfertige Injektionslösung zur intravenösen Anwendung ist nach Zubereitung sofort zu verwenden. Restmengen sind zu verwerfen.

Neurocil ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Levomepromazinmaleat (Wirkstoff in Neurocil 25 mg und Neurocil 100 mg), Levomepromazinhydrochlorid (Wirkstoff in Neurocil Tropfen und Neurocil Ampullen), Thioxanthene und Phenothiazine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Neurocil darf nicht angewendet werden bei:

- akuter Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmaka-Intoxikation
- Kreislaufschock
- Koma
- Leistungsminderung des blutbildenden Systems

Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren sollten nicht mit Neurocil behandelt werden, da keine dokumentierten Erfahrungen zur Dosierung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neurocil darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Leber- und Niereninsuffizienz
- kardialer Vorschädigung
- prolaktinabhängigen Tumoren, z.B. Mamma-Tumoren
- schwerer Hypotonie oder Hypertonie, orthostatischer Dysregulation
- hirnorganischen Erkrankungen und epileptischen Anfällen in der Anamnese
- nicht pharmakogenem Parkinson-Syndrom
- arteriosklerotischen Gefäßkrankungen
- anamnestisch bekanntem malignem neuroleptischem Syndrom
- Glaukom
- Miktionsstörungen
- Pylorusstenose
- Prostatahypertrophie
- 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 Kapitel 4.5).

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

Während der Behandlung sind regelmäßige Blutbildkontrollen durchzuführen (Leukozytenzahl und Differentialblutbild). Nach Beginn der Behandlung sollten in den ersten vier Monaten die Kontrollen möglichst wöchentlich erfolgen, bei unauffälligen Befunden erscheint eine monatliche Blutbildkontrolle ausreichend. Bei einem schnellen Absinken der Leukozytenzahl – insbesondere bei Werten unter $3000/\text{mm}^3$ – oder anderen Blutbildveränderungen ist die Behandlung mit trizyklischen Neuroleptika sofort abzubrechen und durch andere Therapieformen zu ersetzen. Gegebenenfalls sind intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich. Der Patient sollte angehalten werden, bei Fieber, Zahnfleisch- und Mundschleimhautentzündungen, Halsschmerzen oder eitriger Angina sowie grippeähnlichen Symptomen, insbesondere wenn diese innerhalb der ersten drei Monate der medikamentösen Behandlung auftreten, keine Selbstmedikation durchzuführen, sondern sofort seinen behandelnden Arzt aufzusuchen.

Bei Einleitung der Therapie mit Neurocil sollten in angemessenen Abständen ein EKG abgeleitet sowie Leberfunktionswerte kontrolliert werden. Während chronischer Behandlung empfehlen sich Kontrolluntersuchungen mindestens alle 6 - 12 Monate.

Levomepromazin kann das QT-Intervall im EKG verlängern, in sehr seltenen Fällen bis hin zu potentiell tödlichen Herzrhythmusstörungen, *Torsade de Pointes* (siehe Abschnitt 4.8). In diesen Fällen ist die Behandlung mit Neurocil abzubrechen.

Häufig tritt innerhalb von 10-20 Minuten nach intramuskulärer Injektion eine Blutdrucksenkung auf, die 4-6 Stunden (gelegentlich bis 12 Stunden) anhalten kann (siehe Abschnitt 4.8). In der Regel lässt die blutdrucksenkende Wirkung von Neurocil bei längerer Behandlung nach. Wird die Therapie für mehrere Tage unterbrochen, kann die weitere Gabe von Neurocil 25 mg, 100 mg, Tropfen und Ampullen erneut zu einer Blutdrucksenkung führen. Nach parenteraler Gabe sowie bei Behandlungsbeginn mit höheren Dosen sollte der Patient wenigstens 5-6 Stunden liegen. Bei Tagesdosen über 150 mg ist eine Klinikeinweisung angezeigt.

Bei Auftreten von hohem Fieber und Muskelstarre ist an die Möglichkeit eines malignen neuroleptischen Syndroms (Anstieg des Myoglobins und der Creatinkinase-Aktivität [CK] im Blut) zu denken, welches nicht selten als Katatonie fehlinterpretiert wird. Da eine erneute Gabe von Neuroleptika lebensbedrohliche Konsequenzen haben kann, ist in der Differentialdiagnose die Abgrenzung zur Katatonie entscheidend (Medikamentenanamnese, Prüfung auf Rigor, Fieber sowie CK-Anstieg und Myoglobin-Anstieg im Blut oder Harn). Als Behandlungsmöglichkeiten 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.

Neurocil 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. Neurocil 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 Neurocil identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Hinweis

Wegen möglicher Photosensibilisierung (siehe Abschnitt 4.8) während der Anwendung von Neurocil sollte direkte Sonneneinstrahlung gemieden werden.

Information zu sonstigen Bestandteilen

Neurocil 25 mg:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Neurocil 25 mg nicht einnehmen.

Neurocil Ampullen:

Neurocil Ampullen enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Neurocil Tropfen:

Dieses Arzneimittel enthält 21,5 Vol.-% Alkohol.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten Neurocil Tropfen nicht einnehmen. Neurocil Tropfen kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Arzneimittel können Einfluss auf Neurocil haben:

Durch die gleichzeitige Einnahme von Carbamazepin und Barbituraten kann die Blutspiegelkonzentration von Neurocil über durch Enzyminduktion gesteigerten Metabolismus erniedrigt werden.

Durch anticholinerge Antiparkinsonmittel wie Biperiden kann die Wirkung von Neurocil abgeschwächt werden.

Die schwachen anticholinergen Wirkungen von Neurocil können durch Anticholinergika oder andere Medikamente mit anticholinergischer Wirkung verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die den hepatischen Abbau von Levomepromazin hemmen können (z.B. orale Kontrazeptiva), können zu einer Wirkungsverstärkung von Levomepromazin führen.

Neurocil hat Einfluss auf folgende Arzneimittel:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Neurocil mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten kann es zu verstärkter Sedierung und Atemdepression kommen.

Levomepromazin ist ein Inhibitor des Isoenzym 2D6 von Cytochrom P 450 (CYP2D6). Daher kann es unter der Therapie mit Levomepromazin zu erhöhten Plasmaspiegeln und Wirkungsverstärkungen bei Arzneistoffen kommen, welche durch CYP2D6 metabolisiert werden. Hierzu zählen unter anderen

Risperidon, Haloperidol, Amitriptylin, Captopril, Ondansetron, Codein, Celecoxib, Flecainid oder auch Amphetaminderivate.

Die gleichzeitige Anwendung von Levomepromazin mit Phenytoin kann zu einer Veränderung des Phenytoin-Metabolismus führen. Dadurch können toxische Plasmakonzentrationen von Phenytoin erreicht werden.

Phenothiazine wie Levomepromazin können in Verbindung mit Polypeptid-Antibiotika (z.B. Capreomycin, Colistin, Polymyxin B) eine zentrale Atemdepression verstärken.

Neurocil kann den hepatischen Metabolismus tricyclischer Antidepressiva verändern, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen führt. Die sich daraus ergebenden klinischen Wirkungen sind nicht vorhersehbar. Vorsicht ist auch bei der Kombination mit MAO-Hemmern geboten.

Wenn Patienten, die unter einer Neuroleptika-Therapie stehen, operiert werden, muss sorgfältig auf eine eventuelle Hypotension geachtet werden. Die Dosis des Anästhetikums bzw. von zentral dämpfenden Stoffen ist unter Umständen zu reduzieren.

Die Wirkung von Antihypertensiva kann bei gleichzeitiger Einnahme von Neurocil verstärkt werden.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Guanethidin, Clonidin und alpha-Methyldopa kann dagegen abgeschwächt werden.

Die kombinierte Anwendung von Neurocil mit Dopaminagonisten (z. B. Levodopa) kann die Wirkung des Dopaminagonisten abschwächen. Die alpha-adrenergen Wirkungen von Adrenalin werden ebenfalls abgeschwächt.

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

Weitere Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:

Bei gleichzeitiger Gabe von Neurocil und Propranolol können sich die Plasmaspiegel der Medikamente erhöhen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Piperazin-haltigen Anthelmintika und Metoclopramid führt zu einem erhöhten Risiko extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen.

Die Resorption anderer Substanzen kann durch eine Hemmung der gastrointestinalen Peristaltik beeinflusst werden.

Unter der Behandlung mit Levomepromazin kann das Ergebnis eines Phenylketonurietests verfälscht werden (falsch positives Ergebnis).

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

Die gleichzeitige Anwendung mit Alkohol kann zu einer wechselseitigen Wirkungsverstärkung führen, deshalb sollte unter der Behandlung mit Neurocil auf Alkoholgenuss verzichtet werden.

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

Daher soll Neurocil im ersten Trimenon der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Im zweiten und dritten Trimenon soll Neurocil nur bei zwingender Indikation unter Berücksichtigung des Risikos für Mutter und Kind verordnet werden. Dabei sollte die niedrigste wirksame Dosis eingesetzt werden. Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Levomepromazin) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Entzugsserscheinungen 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. Zur Verhinderung von Extrapyramidal- oder Entzugssymptomatik beim Neugeborenen sollte Neurocil in den letzten 10 Tagen der Schwangerschaft nicht mehr eingenommen werden.

Falls Neurocil 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

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

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

Insbesondere zu Beginn der Therapie kann verstärkt Müdigkeit, Schwindel- und Schwächegefühl auftreten. Deshalb sollten bis zur Freigabe durch den Arzt die Patienten kein Kraftfahrzeug führen und keine gefährlichen oder gefährdenden Maschinen bedienen. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol. Daher ist auf Alkohol zu verzichten.

Obwohl durch die Psychopharmakotherapie das Gesamtbefinden des Patienten gebessert wird und die beruflichen Fähigkeiten dadurch oft erst wiedergewonnen werden, kann die Medikamentenwirkung bei manchen Patienten zu Beginn der Behandlung die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigen.

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)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Blutzellschäden

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Gewichtszunahme

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Müdigkeit, insbesondere zu Beginn der Behandlung

Häufig: Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen wie Frühdyskinesien (Zungen-Schlund-Krämpfe, Schiefhals, Kiefermuskelkrämpfe, Blickkrämpfe, Versteifung der Rückenmuskulatur), Parkinson-Syndrom (Hypomimie, Tremor, Rigor, Akinese, Hypersalivation), Akathisie (Bewegungsdrang, Unfähigkeit, sitzen zu bleiben). In

diesen Fällen ist eine Dosisreduktion und/oder die Gabe eines Antiparkinsonmittels erforderlich.

- Gelegentlich:* Spätdyskinesien vor allem im Mundbereich, die nach langfristiger Anwendung besonders bei Frauen und älteren Patienten auftreten. Sie können die Behandlung überdauern und sind manchmal irreversibel. Auch ist es möglich, dass sie maskiert sind und deshalb erst nach der Behandlung in Erscheinung treten.
Unruhe, Erregung, Benommenheit, depressive Verstimmung, Lethargie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Exazerbation psychotischer Symptome, seltener Zeichen von Verwirrtheit - insbesondere unter Kombination mit anticholinerg wirksamen Substanzen - und cerebrale Krampfanfälle sowie Regulationsstörungen der Körpertemperatur
- Selten:* Lebensbedrohliches malignes neuroleptisches Syndrom (Fieber über 40°C, Muskelstarre und vegetative Entgleisung), welches das sofortige Absetzen der Medikation erfordert
- Sehr selten:* Ausbildung eines Delirs

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)

Augenerkrankungen

- Häufig:* Blickkrämpfe, Akkommodationsstörungen, Erhöhung des Augeninnendrucks
- Gelegentlich:* Pigmenteinlagerungen in Kornea und Linse

Herzerkrankungen / Gefäßerkrankungen

- Sehr häufig:* Insbesondere zu Behandlungsbeginn - orthostatische Dysregulation*, Hypotonie* und Tachykardie. EKG-Veränderungen* (Erregungsleitungsstörungen)
- Sehr selten:* Torsade de Pointes*
- Nicht bekannt:* Fälle von Thromboembolien* (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose)
- *siehe Abschnitt 4.4

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Häufig:* Gefühl verstopfter Nase

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Häufig:* Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Appetitverlust, Mundtrockenheit
- Selten:* Paralytischer Ileus
- Sehr selten:* Colitis

Leber- und Gallenerkrankungen

- Gelegentlich:* Passagere Leberfunktionsstörungen, Abflussstörungen der Galle, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Gelegentlich:* Allergische Hautreaktionen und Photosensibilität*
- *siehe Abschnitt 4.4

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Häufig:* Miktionsstörungen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

- Sehr selten:* Gynäkomastie, Menstruationsstörungen, Galaktorrhoe, sexuelle Funktionsstörungen

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

Symptome der Intoxikation

Somnolenz bis hin zum Koma, Verwirrtheits- und Erregungszustände, Myokardinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Hypotonie, Tachykardie, Trockenheit der Schleimhäute, Obstipation bis hin zum paralytischen Ileus, Harnverhaltung, Mydriasis, epileptiforme Krämpfe, Hypo- oder Hyperthermie, Parkinsonismus. Es wurde über Todesfälle bei Intoxikationen berichtet.

Therapie von Intoxikationen

Auslösung von Erbrechen ist nur anfänglich erfolgversprechend. Magenspülungen sind auch nach vielen Stunden noch angezeigt (viel Gleitmittel benutzen, da trockene Schleimhäute!). Wiederholte Gabe von Aktivkohle und Glaubersalz, um Resorption zu hemmen und Elimination zu beschleunigen. Eine Dialyse ist ohne wesentlichen Nutzen.

Antidot bei behandlungsbedürftigen anticholinerg ausgelösten Symptomen ist Physostigmin. Die Kontraindikationen einer Physostigmintherapie sind gegen ihren Nutzen bei der Behandlung einer Levomepromazin-Intoxikation abzuwägen. Aufgrund des von trizyklischen Substanzen bekannten enterohepatischen Kreislaufs erscheint ein Behandlungsversuch mit Cholestyramin (3mal 4 g täglich) vertretbar.

Symptomatische Maßnahmen wie Freihalten der Atemwege, wenn nötig Intubation und Beatmung sowie allgemein intensiv-medizinische Versorgung wie Ausgleich der Elektrolyte, Bekämpfung der hypotonen Krise durch intravenöse Infusion von Volumenersatzlösungen. EKG und Augeninnendruckkontrollen sind erforderlich. Injektion von alpha-Sympathikomimetika wie Norfenefrin oder Noradrenalin (kein Adrenalin geben!).

Extrapyramidal-motorische Störungen sind mit Biperiden (Erwachsene: 2,5-5 mg i.m. oder langsam i.v.) zu behandeln. Alternativ: Diphenhydramin (50 mg oral alle 6 Stunden) oder auch Diazepam (3-10 mg langsam i.v.)

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:	Stark dämpfendes Neuroleptikum vom Phenothiazin-Typ mit analgetischen Eigenschaften
ATC-Code:	N05AA02

Das pharmakologische Profil von Levomepromazin ist charakterisiert durch ausgeprägte psychomotorisch-dämpfende und sedierende Eigenschaften. Es wirkt analgetisch, antiemetisch, antiallergisch, depressionslösend und lokalanästhetisch. Aufgrund der mäßigen Blockade von Dopaminrezeptoren wirkt es nur schwach antipsychotisch. Es potenziert die Wirkung von Narkotika sowie Analgetika und hemmt die zentrale Temperaturregulation. Beim Menschen wird eine analgetische Wirkung ab Dosen von 15 mg, eine sedierende Wirkung schon nach einer Dosis von 7,5 mg beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Maximale Plasmakonzentrationen werden 2-3 Stunden nach oraler und 30-90 Minuten nach intramuskulärer Gabe erreicht. Aufgrund eines First-Pass-Effektes beträgt die Bioverfügbarkeit ca. 50%; erhebliche Schwankungen sind möglich.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 20-40 l/kg. Nach therapeutischen Dosen (50-375 mg/Tag) stellen sich Plasmakonzentrationen von 15-60 ng/ml ein. Eine Dialyse beeinflusst den Verlauf der

Plasmakonzentration nicht signifikant. Phenothiazine passieren die Plazentaschranke und konnten in der Muttermilch nachgewiesen werden.

Elimination

Die mittlere totale Clearance von Levomepromazin beträgt 2,8 l/min.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute toxikologische Wirkungen von Levomepromazin betreffen vorwiegend das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislaufsystem (siehe Abschnitt 4.9), verwertbare präklinische Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen nicht vor.

In-vitro-Untersuchungen zum mutagenen Potential von Levomepromazin ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf ein genotoxisches Potential. Langzeituntersuchungen auf ein karzinogenes Potential von Levomepromazin 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 Levomepromazin gibt es bisher keine Untersuchungen dazu.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Neurocil 25 mg:

mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 4000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, Titandioxid (E 171)

Neurocil 100 mg:

mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Macrogol 4000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, Titandioxid (E 171)

Neurocil Tropfen:

Ascorbinsäure, Citronensäure, Ethanol 96%, Glycerol 85%, Orangenessenz, Sucrose, Vanilleessenz, gereinigtes Wasser, Zuckercouleur (E 150)

Neurocil Ampullen:

Acetylcystein, Ascorbinsäure, Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung), Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Neurocil 25 mg: 3 Jahre

Neurocil 100 mg: 3 Jahre

Neurocil Tropfen: 4 Jahre

Neurocil Tropfen sollten nach Anbruch innerhalb von 12 Wochen verbraucht werden.

Neurocil Ampullen: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Neurocil Ampullen:

Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Neurocil 25 mg, Neurocil 100 mg, Neurocil Tropfen:

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Neurocil 25 mg:

Blister aus Polypropylen und Aluminiumfolie

Packung mit 20 Filmtabletten

Packung mit 50 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

Klinikpackung mit 300 (6x50) Filmtabletten

Neurocil 100 mg:

Polypropylen-Behältnis mit Kindersicherheitsverschluss aus Polyethylen

Packung mit 50 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

Klinikpackung mit 150 (3x50) Filmtabletten

Neurocil Tropfen:

Braunglasflasche mit Tropfeinsatz aus Polyethylen und Schraubdeckel aus Polypropylen

Braunglasflasche mit Glaspipette und Saugbalg aus Gummi sowie Schraubdeckel aus Polypropylen

Packung mit 1 Tropfflasche à 30 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Packung mit 1 Tropfflasche à 50 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Packung mit 1 Pipettenflasche à 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klinikpackung mit 1 Pipettenflasche à 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Neurocil Ampullen:

Braunglasampulle

Packung mit 5 Ampullen à 1 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH

Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg

Telefon: (040) 5 91 01 525

Telefax: (040) 5 91 01 377

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Neurocil 25 mg Zul.-Nr.: 6244794.00.00

Neurocil 100 mg	Zul.-Nr.: 6244794.01.00
Neurocil Tropfen	Zul.-Nr.: 6070006.00.00
Neurocil Ampullen	Zul.-Nr.: 6070006.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Neurocil 25 mg, Neurocil 100 mg:
Datum der Erteilung der Zulassung: 02.02.2005

Neurocil Ampullen, Neurocil Tropfen:
Datum der Erteilung der Zulassung: 31.01.2005

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig