

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMPROMEN Tropfen, 2 mg/ml Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Bromperidol

1 ml Lösung (entspr. 20 Tropfen) enthält 2,43 mg Bromperidollactat (entspr. 2 mg Bromperidol).

Sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Lösung enthält 0,5 mg Methyl(4-hydroxybenzoat) und 0,05 mg Propyl(4-hydroxybenzoat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akute, subakute und chronische Schizophrenien bei Erwachsenen ab 18 Jahre.

IMPROMEN Tropfen sind in der Regel nicht geeignet zur Behandlung ausgeprägter Erregungszustände.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die tägliche Dosis muss individuell ermittelt werden. Es sollte die niedrigste noch wirksame orale Initialdosis gegeben werden. Die optimale Erhaltungsdosis beträgt im Allgemeinen 1-10 mg (durchschnittlich 5 mg) einmal täglich.

Titration

Da die antipsychotische Wirkung bereits 24 Stunden nach Verabreichung beurteilt werden kann, kann die Titration bis zur effektiven Dosis auf einer Tag-zu-Tag-Basis erfolgen. Dies macht es möglich, die erwünschten Wirkungen innerhalb von ungefähr 3 Tagen zu erreichen.

Dosisanpassung

Die Dosis kann um maximal 10 mg pro Woche erhöht werden, wobei eine tägliche Maximaldosis von 50 mg nicht überschritten werden darf.

Wenn die gewünschte Wirkung eingetreten ist, wird die Dosis um 10 mg wöchentlich reduziert bis zur geringsten Dosis, die die gewünschte Wirkung aufrecht erhält.

Im Falle extrapyramidalen Symptome sollte eine Dosisreduzierung in Betracht gezogen werden.

Subakute und chronische Schizophrenie

1x täglich 2-3 ml Lösung (entspr. 4-6 mg Bromperidol).

Dosierung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Dosis halbiert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMPROMEN Tropfen bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

IMPROMEN Tropfen sollen in einer einzigen Tagesdosis, im Allgemeinen nach dem Abendessen, in der vom Arzt festgelegten Dosis mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach der Schwere des Krankheitsbildes. Nach einigen Wochen ist die Notwendigkeit der Fortsetzung der Therapie zu überprüfen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, die Wirkstoffgruppe (Butyrophenone), oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Zentralnervöse Dämpfung
- Komatöse Zustände
- Depressive Erkrankungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

IMPROMEN Tropfen dürfen nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- akuten Intoxikationen durch Alkohol, Opioide, Hypnotika oder zentraldämpfende Psychopharmaka
- hirnorganischen Erkrankungen
- schwerer Hypotonie bzw. orthostatischer Dysregulation
- Erkrankungen des hämatopoetischen Systems

Plötzlicher Tod bei Patienten, die Antipsychotika erhalten

Bei psychiatrischen Patienten, die Antipsychotika, einschließlich bromperidolhaltiger Produkte, erhielten, traten plötzliche und unerklärbare Todesfälle auf.

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.

IMPROMEN Tropfen sind nicht zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenz-Erkrankungen zusammenhängen, zugelassen.

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 IMPROMEN Tropfen identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten zerebrovaskulären 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 zerebrovaskuläre 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. IMPROMEN Tropfen sollten daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Eine vorsichtige Anwendung ist bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder QT-Verlängerung in der Familienanamnese geboten. Die gemeinsame Anwendung mit anderen Antipsychotika sollte vermieden werden.

Bei älteren Patienten und Patienten mit Vorschädigung des Herzens können Störungen der Erregungsleitung auftreten. Eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion wird empfohlen.

Patienten mit Phäochromozytom, Niereninsuffizienz, kardiovaskulären Erkrankungen oder zerebraler Insuffizienz zeigen häufiger hypotensive Reaktionen auf die Gabe von Bromperidol und sollten deshalb sorgfältig überwacht werden.

Malignes neuroleptisches Syndrom

Unter der Behandlung mit Bromperidol wurde, wie bei anderen Antipsychotika, ein Malignes Neuroleptisches Syndrom beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es handelt sich um eine idiosynkratische Reaktion mit Hyperthermie (Fieber über 40 °C), generalisierter Muskelsteifheit, autonomer Instabilität mit Herzjagen und Bluthochdruck und Bewusstseinstrübung bis zum Koma. Häufig ist die Hyperthermie erstes Krankheitszeichen. Die antipsychotische Medikation muss sofort abgebrochen und geeignete unterstützende Behandlungsmaßnahmen sowie eine sorgfältige Überwachung eingeleitet werden. Bei anamnestisch bekanntem Malignem Neuroleptischen Syndrom dürfen IMPROMEN Tropfen nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden.

Bei Auftreten von hohem Fieber und Muskelstarre ist an ein Malignes Neuroleptisches Syndrom zu denken, welches nicht selten als Katatonie fehldiagnostiziert wird. Da hier eine erneute Antipsychotika-Gabe lebensbedrohliche Konsequenzen haben kann, ist die Differentialdiagnose von entscheidender Bedeutung (Medikamentenanamnese, Prüfung auf Rigor, Fieber sowie CK-Anstieg im Blut oder Harn).

Die Patienten sollten 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 Behandlung mit Bromperidol auftreten - keine Selbstmedikation mit Analgetika durchzuführen, sondern sofort ihren behandelnden Arzt aufzusuchen.

Tardive Dyskinesie

Das Syndrom ist hauptsächlich charakterisiert durch rhythmische unwillkürliche Bewegungen von Zunge, Mund, Kiefer oder Gesicht, aber auch athetoide und ballistische Bewegungen der Extremitäten. Eine gesicherte Therapie dieser Symptome ist derzeit nicht bekannt.

Auf erste dyskinetische Anzeichen, vorwiegend im lingualen und digitalen Bereich, ist unbedingt zu achten und die Beendigung der Antipsychotikatherapie in Erwägung zu ziehen. Obgleich die Prävalenz noch nicht hinreichend erforscht ist, scheint es so, dass ältere Patienten, insbesondere ältere Frauen sowie Patienten mit organisch bedingten psychischen Störungen dafür besonders prädisponiert sind. Das Risiko für eine tardive Dyskinesie und besonders das der Irreversibilität nimmt vermutlich mit der Therapiedauer und der Höhe der antipsychotischen Dosis zu. Allerdings kann sich eine tardive Dyskinesie auch schon nach kurzer Behandlungsdauer und niedriger Dosis entwickeln. Die antipsychotische Behandlung selbst kann die Symptome einer beginnenden tardiven Dyskinesie zunächst maskieren. Nach Absetzen der Medikation tritt diese dann sichtbar in Erscheinung. Die Symptome können auch durch Wiederaufnahme der Behandlung, bei Dosissteigerung oder beim Wechsel auf ein anderes Antipsychotikum maskiert werden. In jedem Fall sollte die Behandlung so schnell wie möglich beendet werden. Es wird empfohlen, prädestinierte Patienten vor einer Behandlung über dieses Risiko aufzuklären und sie regelmäßig auf Symptome einer tardiven Dyskinesie zu überprüfen. Das Intervall sollte auf die individuellen Risikofaktoren des Patienten abgestimmt sein.

Extrapyramidale Symptome

Wie bei allen Antipsychotika können extrapyramidale Symptome wie Tremor, Muskelsteifheit, Hypersalivation, Bradykinesie, Akathisie und akute Dystonie auftreten.

Häufig kommt es bei der Behandlung mit IMPROMEN - vor allem in den ersten Tagen und Wochen - zu Frühdyskinesien. Parkinson-Syndrom und Akathisie treten im Allgemeinen weniger früh auf. Kinder und ältere Patienten können bereits bei niedrigen Dosierungen extrapyramidale Störungen entwickeln.

Beim Auftreten von Frühdyskinesien oder Parkinson-Syndromen ist eine Dosisreduktion oder eine Behandlung mit einem anticholinergen Antiparkinsonmittel erforderlich. Diese Medikation sollte jedoch nur im Bedarfsfall und nicht routinemäßig durchgeführt werden. Falls eine Antiparkinson-Medikation erforderlich ist, deren Exkretion schneller erfolgt als diejenige von Bromperidol, kann es zur Vermeidung des Auftretens oder der Verschlechterung extrapyramidalmotorischer Symptome notwendig sein, diese Antiparkinson-Medikation auch nach dem Absetzen von IMPROMEN weiterzuführen. Auf den möglichen Anstieg des Augeninnendrucks bei gleichzeitigem Verabreichen von IMPROMEN und anticholinergen Medikamenten inklusive Antiparkinson-Medikamenten ist zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Die Behandlung der Akathisie ist schwierig; zunächst kann eine Dosisreduktion versucht werden, bei Erfolglosigkeit kann ein Therapieversuch mit Sedativa, Hypnotika oder Beta-Rezeptorenblockern durchgeführt werden.

Leberfunktionsstörungen

IMPROMEN Tropfen müssen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wirkungen auf das zentrale Nervensystem

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit neurologisch erkennbaren subkortikalen Hirnschäden und Neigung zu Krampfanfällen (anamnestisch, z. B. bei Alkoholentzug) geboten, da Bromperidol die Schwelle für das Auftreten von Krampfanfällen senken und Grand-mal-Anfälle auftreten können. Patienten mit Epilepsie dürfen nur unter Beibehaltung der Therapie und ggf. Anpassung der antikonvulsiven Dosis mit IMPROMEN behandelt werden.

Bei Stammganglienerkrankungen (z. B. Parkinson-Krankheit) sollte IMPROMEN nur in Ausnahmefällen angewendet werden. Parkinsonismus-Symptome können sich verschlimmern. IMPROMEN soll deshalb bei Patienten mit Parkinson-Krankheit mit Vorsicht angewendet werden. Bei einer Verschlechterung der Symptomatik ist die Therapie abzubrechen.

Bei Patienten mit organisch bedingten psychischen Störungen muss beachtet werden, dass ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen besteht.

Endokrine Wirkungen

Antipsychotika können zu einer erhöhten Prolaktin-Ausschüttung führen (siehe Abschnitt 4.8). Experimente an Gewebekulturen sprechen dafür, dass etwa ein Drittel menschlicher Brusttumoren *in vitro* prolaktinabhängig sind. Obwohl aussagefähige klinische oder epidemiologische Studien noch nicht vorliegen, ist bei einschlägiger Vorgeschichte Vorsicht angeraten.

Da Thyroxin eventuell die Nebenwirkungsrate von IMPROMEN Tropfen steigert, sollten Patienten mit Hyperthyreose nur bei gleichzeitiger adäquater thyreostatischer Therapie mit IMPROMEN Tropfen behandelt werden.

Untersuchungen

Vor einer Behandlung mit IMPROMEN Tropfen ist das Blutbild (einschließlich des Differenzialblutbildes sowie der Thrombozytenzahl) zu kontrollieren. Bei pathologischen Blutwerten darf eine Behandlung mit IMPROMEN Tropfen nur bei zwingender Indikation und unter häufigen Blutbildkontrollen erfolgen.

Nieren- und Leberfunktion sowie die Kreislagsituation (einschl. EKG-Ableitung) sind während der Therapie in regelmäßigen Abständen zu überwachen. Ein Ausgangs-EKG sowie -EEG sollten für spätere Verlaufskontrollen vorliegen.

IMPROMEN Tropfen enthalten Methyl(4-hydroxybenzoat) (E218) und Propyl(4-hydroxybenzoat) (E216), die allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

Kinder und Jugendliche

IMPROMEN Tropfen sind nicht zur Behandlung von Kindern unter 18 Jahren angezeigt. Kinder entwickeln bereits bei niedrigen Dosierungen Störungen des Bewegungsablaufs.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie bei anderen Antipsychotika auch, ist Vorsicht angeraten, wenn Bromperidol mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, verschrieben werden soll.

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Bromperidol kann zu einer Verstärkung der Alkoholwirkung und zu einer Blutdrucksenkung führen.

Eine durch Polypeptid-Antibiotika (z. B. Capreomycin, Colistin, Polymyxin B) hervorgerufene Atemdepression kann durch Bromperidol verstärkt werden.

Vorsicht ist angeraten bei Anwendung in Kombination mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen den Elektrolythaushalt stören.

Bei der Behandlung von Kokain-intoxizierten Patienten mit Bromperidol kann es zu einer Verstärkung der extrapyramidal-motorischen Wirkungen kommen.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Bromperidol

Leberenzym-induzierende Arzneimittel (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder Phenytoin) können die Metabolisierung von Antipsychotika potenzieren. Deshalb sollte bei einer Kombinationstherapie die Bromperidol-Dosis ggf. angepasst werden. Nach Absetzen dieser Arzneimittel ist es eventuell notwendig, die Bromperidol-Dosis zu reduzieren.

In einer Pharmakokinetik-Studie wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Bromperidol berichtet, wenn Bromperidol zusammen mit Itraconazol, einem potenten CYP 3A4-Inhibitor, gegeben wurde.

In pharmakokinetischen Untersuchungen mit Haloperidol fanden sich erhöhte Bromperidol-Spiegel bei gleichzeitiger Verabreichung mit Chinidin, Bupropion oder Fluoxetin. Daraus kann sich auch die Notwendigkeit zur Dosisreduktion von IMPROMEN Tropfen ergeben.

Wirkungen von Bromperidol auf andere Arzneimittel

Wie andere Antipsychotika auch, kann Bromperidol eine durch andere Arzneimittel (z. B. Barbiturate, Benzodiazepine, andere Psychopharmaka, Antihistaminika) oder Alkohol verursachte Sedierung bis hin zu einer Atemdepression potenzieren.

Die gleichzeitige Gabe von trizyklischen Antidepressiva und Impromen führt zu einem Anstieg der Antidepressiva-Plasmaspiegel. Es ist nicht bekannt, ob dies zu einer bedeutsamen Änderung der Wirkung des Antidepressivums führt. Eine erhöhte Toxizität des Antidepressivums (anticholinerge Effekte, kardiovaskuläre Toxizität, Absenken der Krampfschwelle) ist denkbar.

Bromperidol hemmt die Wirkung von Dopaminagonisten wie Bromocriptin, Lisurid oder Levodopa. In der Kombination mit Methyldopa können sich verstärkte zentralnervöse Effekte ergeben.

Bei kombinierter Anwendung von Neuroleptika und anderen Dopamin-Antagonisten (z. B. Metoclopramid) kann es zu einer Verstärkung der extrapyramidalmotorischen Wirkungen kommen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und anderen Antipsychotika wurden selten neurotoxische Symptome mit Bewusstseinsstörungen und Körpertemperaturerhöhung beobachtet. Außerdem führte die gleichzeitige Einnahme von Lithium zu EEG-Veränderungen, vermehrten extrapyramidalmotorischen Störungen sowie Müdigkeit, Zittern und Mundtrockenheit. Es bleibt unklar, ob es sich hier um ein einheitliches Krankheitsbild handelt oder ob die Symptome auf ein Malignes Neuroleptisches Syndrom und/oder Lithium-Neurotoxizität zurückzuführen waren. Trotzdem sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithium und Bromperidol behandelt werden, beim Auftreten von Neurotoxizität die Medikation sofort beendet werden.

Wegen der durch Bromperidol hervorgerufenen Prolaktinerhöhung kann die Reaktion auf die Anwendung von Gonadorelin abgeschwächt werden.

Durch eine verminderte gastrointestinale Resorption kann die Bromperidol-Wirkung abgeschwächt werden.

Unter der Therapie mit Bromperidol könnte die Wirkung von Disulfiram bei gleichzeitigem Alkoholgenuß abgeschwächt sein.

Aufgrund von Wechselwirkungen mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln ist bei einer gleichzeitig durchgeführten Antikoagulationstherapie die regelmäßige Kontrolle des Gerinnungsstatus in kürzeren Abständen angezeigt. Es wurde über Antagonisierung der Wirkung von Phenindion (Antikoagulation) berichtet.

Wirkungen von Bromperidol auf andere Arzneimittel durch Bindung an die Alpha-Adrenorezeptoren

Stimulanzien vom Amphetamin-Typ: verminderter stimulierender Effekt des Amphetamins, eventuell verminderter antipsychotischer Effekt von Bromperidol durch Wirkung an den Dopamin-Rezeptoren

Epinephrin: paradoxe Hypotension, Tachykardie

Antihypertonika: verstärkte blutdrucksenkende Wirkung möglich

Phenylephrin: abgeschwächte Phenylephrin-Wirkung

Dopamin: Antagonisierung der peripheren Vasodilatation (z. B. A. renalis) bzw. bei hoher Dosis Vasokonstriktion

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Der Eintritt einer Schwangerschaft während der Behandlung mit IMPROMEN Tropfen sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Daher sollte vor Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftstest vorgenommen werden.

Kontrazeption

Während der Behandlung sind geeignete schwangerschaftsverhütende Maßnahmen durchzuführen.

Schwangerschaft

Bei Ratten und Kaninchen zeigte sich keine Teratogenität. Beim Menschen wurden nach fetaler Exposition mit bromberidolhaltigen Arzneimitteln keine Geburtsdefekte berichtet. Die Sicherheit in Schwangeren wurde bisher jedoch nicht festgestellt.

Tierexperimentelle Studien haben Hinweise auf Fruchtschädigungen (Embryoletalität, Wachstumsstörungen) ergeben (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte eine Behandlung während der Schwangerschaft erforderlich werden, müssen der erwartete therapeutische Nutzen und das Risiko sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Bromperidol) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Entzugssymptomen 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.

Stillzeit

Bei Ratten geht Bromperidol in die Milch der Muttertiere über. Bei gestillten Kindern, deren Mütter Bromperidol erhalten hatten, wurden extrapyramidale Symptome beobachtet. Daher sollte unter einer IMPROMEN-Behandlung nicht gestillt werden.

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

Patienten, die Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, müssen vor der Möglichkeit des Auftretens von Schläfrigkeit oder reduzierter mentaler Wachsamkeit gewarnt werden. Die gleichzeitige Aufnahme von Alkohol kann die genannten Effekte potenzieren.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle stellt die bei der Anwendung von IMPROMEN Tropfen berichteten Nebenwirkungen aus klinischen Studien dar sowie die der IMPROMEN Tropfen und einer Depotformulierung nach Markteinführung.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ 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)

Systemorganklasse	Nebenwirkungen			
	Häufigkeitskategorien			
	sehr häufig	häufig	gelegentlich	nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Leukopenie, Thrombozytopenie
Endokrine Erkrankungen				Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
Psychiatrische Erkrankungen	Agitiertheit, Insomnie	Depression, Schlafstörung		
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Akathisie*, extrapyramidale Störung*, Tremor, Dystonie	Parkinsonismus*, Akinesie*, Hypokinesie*, Dyskinesie*, Sedierung, Zahnradphänomen*, Ataxie	Kopfschmerzen	Konvulsion, Malignes Neuroleptisches Syndrom*, tardive Dyskinesie*
Augenerkrankungen	verschwommenes Sehen	okulogyre Krise		
Herzerkrankungen	Tachykardie	Bradykardie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit, Obstipation, Hypersalivation	Übelkeit, Erbrechen		
Leber- und Gallenerkrankungen				toxische Hepatitis, Lebererkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				allergische Dermatitis, Arzneimittel-exanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelsteifheit			Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Sekretion aus der Brustdrüse		Gynäkomastie
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Erschöpfung			plötzlicher Tod*, Fieber
Untersuchungen		anomales EKG, Gewichtserhöhung		anomaler Leberfunktions-test

*siehe Abschnitt 4.4

Bei einer Depotformulierung von IMPROMEN wurde zusätzlich sehr häufig über Hyperprolaktinämie und muskuläre Hypertonie und häufig über Aphasie und ein anomales EEG berichtet.

Klasseneffekte von Antipsychotika

Kardiovaskuläre Wirkungen

Fälle von Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen tiefer Venenthrombose). Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

Insbesondere zu Beginn der Behandlung ist eine reflektorische Beschleunigung der Herzfrequenz möglich.

Über QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie (selten), Herzstillstand und Torsades de Pointes wurde bei Patienten, die mit bromperidolhaltigen Produkten behandelt wurden, berichtet. Ventrikuläre Arrhythmien können häufiger bei der Verabreichung hoher Dosen und bei prädisponierten Patienten auftreten. Die Informationen in diesen Berichten zeigten keine ausreichende Evidenz, um die Termini als Nebenwirkungen aufzunehmen. Vorsicht ist angebracht, wenn aus anderen Gründen eine QT-Verlängerung möglich ist (QT-Syndrom; Hypokaliämie; Anwendung anderer die QT-Zeit verlängernder Arzneimittel).

Bei Patienten, die mit Antipsychotika, einschließlich bromperidolhaltigen Arzneimitteln, behandelt wurden, wurde über Hypotonie und, insbesondere zu Beginn der Behandlung, über orthostatische Dysregulation berichtet.

Endokrine Störungen

Die hormonellen Wirkungen von Antipsychotika schließen Hyperprolaktinämien ein, die Galaktorrhö, Gynäkomastie und Menstruationsstörungen wie Oligo- oder Amenorrhö zur Folge haben können.

Auch über sexuelle Funktionsstörungen wie erektile Dysfunktion und Priapismus wurde berichtet sowie über Störungen des Glucose-Metabolismus.

ZNS-Effekte

Insbesondere zu Beginn der Behandlung können Benommenheit, Lethargie, seltener delirante Symptome (insbesondere unter Kombination mit anticholinerg wirkenden Substanzen), Regulationsstörungen der Körpertemperatur sowie Sprach- und Gedächtnisstörungen auftreten.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten wurden passagere Erhöhungen der Leberenzymaktivitäten, in Einzelfällen auch (meist cholestatische) Hepatitis berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten wurde über einen lebensbedrohlichen paralytischen Ileus berichtet.

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

Im Allgemeinen sind die Symptome einer Überdosierung eine Übersteigerung der bekannten pharmakologischen Wirkungen. Vorwiegend treten extrapyramidale Anzeichen und Symptome auf:

- akute dyskinetische oder dystone Symptome, Zungen-Schlund-Syndrom, okulogyre Krise, Hypersalivation, Muskelsteifheit, Akinesie, Akathisie, außerdem
- Somnolenz bis Koma, mitunter Erregung
- seltener zerebrale Krampfanfälle
- Hyperthermie oder Hypothermie
- kardiovaskulär: Hypotension, aber auch Hypertension, Tachykardie oder Bradykardie, ventrikuläre Tachyarrhythmie möglicherweise begleitet von einer QT-Verlängerung, Herz- und Kreislaufversagen
- verschwommenes Sehen, Ausbleiben der Darmmotilität, Harnretention
- selten respiratorische Komplikationen: Zyanose, Atemdepression, Atemstillstand, Aspiration, Pneumonie.

Therapie

Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Therapie erfolgt symptomatisch und unterstützend, orientiert an den allgemeinen Prinzipien der Vorgehensweise zur Entfernung nicht resorbierter Arzneimittel:

- Versuche, ein Erbrechen zu induzieren, können wegen antiemetischer Wirkungen von Antipsychotika erschwert sein. Wegen der schnellen Resorption ist eine Magenspülung nur in früh erkannten Fällen sinnvoll. Forcierte Diurese oder Dialyse sind wenig hilfreich.
- Analeptika sind kontraindiziert, da infolge der Senkung der Krampfschwelle durch Bromperidol eine Neigung zu zerebralen Krampfanfällen besteht.
- Bei schweren extrapyramidalen Symptomen Antiparkinsonmittel, z. B. Biperiden i. v.; u. U. kann es erforderlich sein, die Antiparkinsonmedikation über mehrere Wochen zu verabreichen. Komatöse Patienten sollten intubiert werden. Eine Verkrampfung der Schlundmuskulatur kann die Intubation erschweren. In diesem Fall kann ein kurz wirksames Muskelrelaxanz angewendet werden.
- Bei intoxikierten Patienten sollten EKG und vitale Funktionen kontinuierlich überwacht werden, bis das EKG normalisiert ist.
- Bei Hypotonie wegen der paradoxen Verstärkung keine epinephrinartig wirkenden Kreislaufmittel, sondern norepinephrinartig wirkende Mittel (z. B. Norepinephrin-Dauertropfinfusionen) oder Angiotensinamid geben. Beta-Rezeptorenagonisten sollten vermieden werden, weil sie die Vasodilatation erhöhen.
- Eine Hypothermie sollte mit langsamer Erwärmung behandelt werden. Infusionslösungen für unterkühlte Patienten sollten erwärmt werden.
- Hohes Fieber sollte mit Antipyretika, ggf. mit Eisbädern, behandelt werden.
- Anticholinerge Symptome lassen sich ggf. durch die Gabe von Physostigminsalicilat (1-2 mg i. v.) behandeln (evtl. wiederholen); von einer routinemäßigen Anwendung muss jedoch wegen der schweren Nebenwirkungen abgeraten werden.
- 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: Antipsychotika, Butyrophenon-Derivate
ATC-Code: N05AD06

Bromperidol ist ein Antipsychotikum aus der Reihe der Butyrophenone. Es ist ein starker Dopamin-D₂-Antagonist und als solcher mit potentiell einschneidender Wirkung. Es zeigt schwache α_1 -adrenerge und mäßige antiserotonerge Aktivität (an den 5-HT₂-Rezeptoren). Bromperidol hat keine anticholinergen und keine antihistaminergen Wirkungen. Die direkte Folge der Dopamin-Blockade im Gehirn ist eine ausgeprägte Wirkung gegen Wahn und Halluzinationen, wahrscheinlich durch Interaktionen im mesokortikalen und limbischen System sowie Aktivitäten in den Basalganglien (nigrostriatale Bahnen). Letztere sind wahrscheinlich die Ursache für die extrapyramidal-motorischen Effekte (Dystonie, Akathisie und Parkinsonismus).

Die mehr peripheren Antidopamin-Aktivitäten sind für die Wirkung gegen Übelkeit und Erbrechen (über die Chemorezeptor-Triggerzone), die Relaxation der gastrischen und intestinalen Sphinkteren und die erhöhte Prolaktin-Freisetzung (durch Inhibition der Aktivität des Prolaktin hemmenden Faktors in der Adenohypophyse).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung werden nach etwa 4 Stunden Spitzenplasmakonzentrationen erreicht. Aufgrund einer ausgeprägten präsystemischen Eliminierung liegt die absolute Bioverfügbarkeit von Bromperidol nach oraler Einnahme bei 30%.

Verteilung

Die Proteinbindung beträgt mehr als 90%.

Metabolisierung

Bromperidol wird über verschiedene Stoffwechselwege, einschließlich des Cytochrom-P450-Enzymsystems (hauptsächlich CYP 3A4), durch Keton-Reduktion und Glukuronidierung verstoffwechselt. Die Metaboliten tragen nicht zur antipsychotischen Aktivität bei.

Ausscheidung

Die terminale Halbwertszeit beträgt durchschnittlich 36 Stunden. Weniger als 1% der Dosis wird unverändert über den Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es hat sich gezeigt, dass Bromperidol hERG-Kanäle blockiert.

Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität am Tier haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (siehe Abschnitt 4.9).

Subakute und chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden ergaben keine Hinweise auf toxische Effekte.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Die Prüfung von Bromperidol in Bakterien bzw. im Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf mutagene Wirkungen.

Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potential von Bromperidol wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei der Ratte ergaben sich keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential. In den Untersuchungen an Mäusen wurden in der Gruppe mit hoher Dosierung vermehrt Brustdrüsenneoplasien, Hypophysentumoren sowie insgesamt vermehrt Tumoren beobachtet.

Bisher gibt es keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Brustdrüsentumoren und der Gabe von Bromperidol beim Menschen.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten zeigte Bromperidol embryotoxische Eigenschaften bei Dosierungen oberhalb von 0,63 mg/kg/d. Erhöhte Präimplantationsverluste und eine geringe Trächtigkeitsrate deuten auf eine besondere Empfindlichkeit früher Embryonen hin.

Teratogene Wirkungen wurden weder bei Ratten noch bei Kaninchen beobachtet.

Die Verabreichung während der Fetalperiode und der Laktation führte ab der niedrigsten geprüften Dosis (0,63 mg/kg/d) zu Totgeburten und verminderten Jungtiergewichten. Ob Bromperidol das Verhalten von in utero exponierten Nachkommen verändern kann, ist nicht untersucht. Solche Effekte sind für Haloperidol bei Ratten beschrieben worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 ml Lösung enthält 0,5 mg Methyl(4-hydroxybenzoat) und 0,05 mg Propyl(4-hydroxybenzoat) (Parabene); Milchsäure, Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung:

100 ml Lösung in einer Glasflasche mit Pipette (1 Tropfen = 0,1 mg)

Klinikpackung:

500 ml (5x 100 ml) Lösung in einer Glasflasche mit Pipette (1 Tropfen = 0,1 mg)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EUMEDICA S.A.
Winston Churchill Avenue, 67
BE-1180 Brüssel
BELGIEN

8. ZULASSUNGSNUMMER

1156.00.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17.12.1981 / 25.04.2002

10. STAND DER INFORMATION

August 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig