

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Taxilan® 25 mg Dragees, überzogene Tabletten

Taxilan® 100 mg Dragees, überzogene Tabletten

Taxilan® 100 mg Tabletten, Filmtabletten

Wirkstoff: Perazindimalonat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Taxilan® 25 mg Dragees:

1 überzogene Tablette enthält 40,32 mg Perazindimalonat entsprechend 25 mg Perazin

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Sucrose (Saccharose)

Taxilan® 100 mg Dragees:

1 überzogene Tablette enthält 161,29 mg Perazindimalonat entsprechend 100 mg Perazin

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Sucrose (Saccharose), Ponceau 4R (E 124)

Taxilan® 100 mg Tabletten:

1 Filmtablette enthält 161,29 mg Perazindimalonat entsprechend 100 mg Perazin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Taxilan® 25 mg Dragees: runde, orange überzogene Tabletten

Taxilan® 100 mg Dragees: runde, rote überzogene Tabletten

Taxilan® 100 mg Tabletten: runde, weiße Filmtabletten mit einer Bruchrille auf einer Seite

Die Tablette kann in gleiche Dosen 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 der Schizophrenie);
- Maniforme Syndrome;
- Psychomotorische Erregungszustände.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung, Darreichungsform und Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, die Indikation und die Schwere der Krankheit 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 längerfristiger Therapie soll der Abbau der Dosis in sehr kleinen Schritten über große Zeiträume 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 bis 150 mg Perazin oral.

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

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

Chronisch verlaufende endogene und exogene Psychosen (zur Symptomsuppression und Rezidivprophylaxe der Schizophrenie):

Die Tagesgesamtdosis beträgt für Erwachsene bei oraler Einnahme in der Regel 75–600 mg Perazin.

Kinder und Jugendliche (< 16 Jahre):

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

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- und Nierenfunktion:

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

Art und Dauer der Anwendung

Taxilan® 100 mg Tabletten sowie Taxilan® 25 mg/100 mg Dragees sollten möglichst nach den Mahlzeiten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

Bei prognostisch günstigen Erkrankungen, insbesondere, wenn es sich um eine schizophrene Ersterkrankung handelt, sollte die Medikation für die ersten Monate nach Klinikentlassung weitergeführt werden, um dem Patienten in dieser Zeit bei den zu erwartenden Schwierigkeiten in der beruflichen und sozialen Reintegration noch einen Schutz zu gewähren.

Nach dem ersten Rezidiv sollte die Langzeitmedikation mehrere Jahre durchgeführt werden, falls es nicht erst nach einem langen rezidivfreien Intervall auftrat.

Nach drei oder mehr Rückfällen in einigen Jahren sollte die Langzeitmedikation unbegrenzt, möglicherweise lebenslang, durchgeführt werden. Selbstverständlich nur unter der Voraussetzung, dass sie wirksam ist und nicht mit intolerablen Nebenwirkungen einhergeht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Ponceau 4R (E 124) [Taxilan® 100 mg Dragees] oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Überempfindlichkeit gegen Neuroleptika, insbesondere Phenothiazine;
- Bestehen einer schweren Blutzell- und Knochenmarkschädigung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Taxilan® darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Anamnestisch bekanntem malignen neuroleptischen Syndrom;
- akuter Intoxikation mit zentraldämpfenden Pharmaka (z. B. Opiaten, Hypnotika, Antidepressiva, Neuroleptika, Tranquilizern) oder Alkohol;
- Leukopenie und anderen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems;
- Prolaktinabhängigen Tumoren, z. B. Mamma-Tumoren;
- schweren Lebererkrankungen;
- kardialer Vorschädigung;
- Hypotonie, Hypertonie, orthostatischer Dysregulation, Bradykardie, Hypokaliämie;
- angeborenem, langen QT-Syndrom oder QT-Syndrom in der Familienanamnese, oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien);
- gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern, eine Hypokaliämie oder andere Störungen des Elektrolythaushalts hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5);
- epileptischen Anfällen in der Anamnese;
- nichtpharmakogenen Parkinson-Syndromen;
- Glaukom, Miktionsstörungen, Pylorusstenose, Prostatahypertrophie.

Die gleichzeitige Behandlung mit anderen Neuroleptika sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche (< 16 Jahre)

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

Hinweise

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

Während der Behandlung sind regelmäßige Blutbildkontrollen (Leukozytenzahl und Differentialblutbild) durchzuführen. Nach Beginn der Behandlung sollten in den ersten 4 Monaten die Kontrollen möglichst wöchentlich erfolgen, bei unauffälligen Befunden erscheint danach eine monatliche Blutbildkontrolle ausreichend. Bei schnellem Absinken der Leukozytenzahl – insbesondere bei Werten unter 3000/mm³ – oder anderen Blutbildveränderungen ist die Behandlung mit Perazindimalonat 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.

Eine intensive Sonnenbestrahlung, besonders im Frühjahr und bei Reisen in den Süden, sollte unter Taxilan®-Therapie vermieden werden und eine eventuelle Photosensibilität durch Anwendung von Lichtschutzmitteln verringert werden.

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

Beim Auftreten allergischer Hauterscheinungen (z. B. Exantheme) ist durch zusätzliche antiallergische Behandlung eine Fortführung der Neuroleptika-Therapie meistens möglich.

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.

Taxilan® 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. Taxilan® 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 behan-

delt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Taxilan® identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Herzinsuffizienz

Patienten mit vorgeschädigtem Herzen sollten während der Taxilan®-Behandlung regelmäßig kardiologisch überwacht werden.

Krampfanfälle

Bei Patienten mit epileptischen Anfällen ist zu berücksichtigen, dass Perazindimalonat 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 die Anwendung von Neuroleptika bei psychiatrischer Indikation gegeben.

Malignes neuroleptisches Syndrom

Die Möglichkeit der Entstehung eines malignen neuroleptischen Syndroms (Fieber, Muskelsteifheit, Bewusstseinsstörungen, Instabilität des vegetativen Nervensystems) besteht bei allen Neuroleptika. Nicht selten werden die Symptome als Katatonie fehlinterpretiert. 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, Myoglobin-Anstieg in Blut und Harn). Fälle mit tödlichem Ausgang sind bei Patienten mit bereits bestehendem hirnrnorganischen Psychosyndrom, mentaler Retardierung, Opiat- und Alkoholabhängigkeit besonders stark vertreten. Die Symptome können bis zu einer Woche nach der oralen Neuroleptika-Einnahme anhalten (Behandlung siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionsstörung

Bei gestörter Leberfunktion müssen die Dosen angepasst werden.

Ältere Patienten

Besonders bei älteren Patienten ist wegen der erhöhten Empfindlichkeit besondere Vorsicht geboten. Die anticholinergen Nebenwirkungen sind häufig stärker ausgeprägt.

Ältere Patienten sollten während der Taxilan®-Behandlung regelmäßig kardiologisch überwacht werden.

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.

Sonstige Bestandteile

Taxilan® 25 mg/100 mg Dragees: Dieses Arzneimittel enthält in einer überzogenen Tablette 0,065 g/0,167 g Saccharose (Saccharose). Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Anwendung bis zu 2,6 g/1,7 g Saccharose (Saccharose) (bei Dosierung von 1000 mg) zugeführt.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malab-

sorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Taxilan® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 oder anderen Störungen des Elektrolythaushalts führen (z. B. bestimmte Diuretika) oder den durch CYP2D6 vermittelten hepatischen Abbau von Perazin hemmen können, ist zu vermeiden.

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Perazindimalonat kann zu einer wechselseitigen Wirkungsverstärkung und zu einer Blutdrucksenkung führen.

Bei kombinierter Anwendung mit zentraldämpfenden Pharmaka kann es zu verstärkter Sedierung oder Atemdepression kommen. Vor allem im Hinblick auf die verzögerte Reaktionsgeschwindigkeit sollten Kombinationen zwischen Perazindimalonat und Tranquilizern vermieden werden.

Bei Kombination von Perazindimalonat 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 ihren Metaboliten wird durch gleichzeitige Gabe von Phenothiazinen stark erhöht, so dass eine vermehrte Toxizität der Antidepressiva resultieren kann.

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

Die blutdrucksenkende Wirkung von Guanethidin wird durch Neuroleptika abgeschwächt.

Von der gleichzeitigen Anwendung reserpinhaltiger Präparate wird abgeraten.

Die Befunde bezüglich des häufigeren Auftretens von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen unter Kombination von Perazindimalonat und MAO-Hemmstoffen sind widersprüchlich. Ein Fallbericht erwähnt die Entwicklung eines stuporösen Zustandsbildes unter Kombinationsbehandlung mit dem MAO-Hemmstoff Alacin (Phenelzin). Vergleichbare Wechselwirkungen von Perazindimalonat mit anderen MAO-Hemmstoffen sind bisher nicht bekannt geworden.

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

Bei starken Rauchern ist die Clearance von Phenothiazinen in der Regel 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.

Bei der Behandlung mit Phenothiazinen können bestimmte Schwangerschaftstests falsch-positiv ausfallen.

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.

Hinweis:

Der Patient sollte davon in Kenntnis gesetzt werden, dass er ohne Wissen des behandelnden Arztes keine anderen Medikamente – auch keine freiverkäuflichen Arzneimittel – einnehmen sollte.

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 Taxilan® im ersten Trimenon der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Im zweiten und dritten Trimenon soll Taxilan® 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 Taxilan in den letzten 10 Tagen der Schwangerschaft nicht mehr eingenommen werden.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Taxilan®) 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 Taxilan® 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 kann Taxilan® die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten während der ersten Phase 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$ oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar))

Perazin kann das QT-Intervall im EKG verlängern; Torsades-de-Pointes-Arrhythmien bis hin zu Kammerflimmern sind insbesondere beim Vorliegen weiterer Risikofaktoren nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5). In diesen Fällen ist die Behandlung mit Taxilan® abbrechen. Von ventrikulären Arrhythmien, ventrikulärer Tachykardie (selten), Herzstillstand und plötzlichem unerklärten Tod wurde bei Arzneimitteln, die zur therapeutischen Klasse der Neuroleptika gehören, berichtet.

Reizleitungsstörungen und Kammerflimmern können besonders bei älteren Patienten mit vorgeschädigtem Herzen auftreten.

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.

Häufig kommt es bei der Behandlung mit Perazindimalonat zur Sedierung und zu passageren Erhöhungen der Leberenzymaktivitäten. Bei länger anhaltender oder sehr starker Erhöhung der Leberwerte muss die Taxilan®-Dosis reduziert oder gegebenenfalls die Behandlung abgebrochen werden.

Besonders zu Beginn der Behandlung mit Perazindimalonat können Früh dyskinesien (krampfartiges Herausstrecken der Zunge, Verkrampfung der Schlundmuskulatur, okulogyre Krisen, Schiefhals, Versteifung der Rückenmuskulatur, Kiefermuskulaturkrämpfe) auftreten, oder es kann zu einem Parkinson-Syndrom (Zittern, Steifigkeit, Bewegungsarmut) kommen. Bei Auftreten von Früh dyskinesien oder Parkinson-Syndromen ist eine Dosisreduktion oder Behand-

lung mit anticholinergen Antiparkinsonmitteln erforderlich.

Gelegentlich sind Blutbildveränderungen (Leukozytose, passagere Eosinophilien und relative Granulozytopenien bei Lympho- und 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 Normalabweichungen sind unter mittleren bis hohen Dosen häufig.

Gelegentlich, vor allen Dingen 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 Beendigung der Behandlung anhalten können und manchmal irreversibel sind. Bei langdauernder Perazindimalonat-Monotherapie in individuell abgestimmter und möglichst niedriger Dosierung sind Spätdyskinesien bisher nicht beobachtet worden bzw. in ihrem kausalen Zusammenhang zu Perazindimalonat fraglich. Grundsätzlich können Spätdyskinesien unter der Neuroleptika-Therapie maskiert werden und dann erst nach Beendigung der Behandlung in Erscheinung treten. Eine gesicherte Therapie dieser Erscheinungen ist nicht bekannt.

Gelegentlich können eine Leukopenie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe, Brustdrüsenvergrößerung und Temperaturerhöhungen beobachtet werden.

Gelegentlich werden allergische Hautreaktionen, Photosensibilität der Haut und der Augen, in seltenen Fällen mit Pigmenteinlagerungen (nach Langzeittherapie und in hohen Dosen) sowie Sensibilitätsstörungen an Händen und/oder Füßen, insbesondere nach starker Sonnenbestrahlung, beobachtet. Eine intensive Sonnenexposition unter der Therapie mit Perazindimalonat sollte unterbleiben und die Photosensibilität durch Anwendung eines Lichtschutzmittels verringert werden.

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

Selten kommt es zu einer Thrombopenie, zu Nasenbluten, schweren phototoxischen Reaktionen, Krampfanfällen, Kreislaufversagen.

Unter extrem hohen Dosen von Perazindimalonat können schwere Leberschädigungen häufiger sein.

In seltenen Fällen wurden delirante Episoden und Verwirrheitszustände beobachtet, vor allem, wenn gleichzeitig andere zentralwirksame anticholinerge Arzneimittel gegeben wurden. Beim Auftreten eines Delirs kann durch Senkung der Dosis oder Absetzen des auslösenden Medikaments diese Komplikation überwunden werden.

In Einzelfällen wurde über folgende Symptome und Syndrome berichtet:

Schlafstörungen, Verwirrheitszustände und allgemeine Unruhe, amentielle Syndrome, Bewusstseinsstörungen und stuporöse Zustandsbilder, vermehrtes Träumen, Alp- und Angstträume, respiratorische Störungen, Magen-Darm-Störungen, Übelkeit, nekrotisierende Enteritis, intrahepatische Cholestase, Hepatitis, Ödeme, Lupus erythematodes, Bein- und Beckenvenenthrombosen, Agranulozytose. Die Prognose einer Agranulozytose ist günstig, wenn diese frühzeitig erkannt und das Arzneimittel unverzüglich abgesetzt wird (siehe Abschnitt 4.4).

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

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen:

Häufigkeit unbekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Ein Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen kann auftreten (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 Perazindimalonatherapie nicht berichtet worden. Die Behandlung dieses Syndroms ist schwierig, folgende Maßnahmen werden empfohlen:

- Sofortiges Absetzen des Arzneimittels.
- 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).

Taxilan® 100 mg Dragees: Ponceau 4R (E 124) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem unter folgender Adresse anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Vergiftungssymptome nach Phenothiazinintoxikation

Somnolenter bis komatöser Zustand, mit unter Erregung und Verwirrtheit, Hypotension, Tachykardie, Zyanose, Atemdepression, Areflexie, Mydriasis, selten tonisch-klonische Krämpfe (Kinder!), Hypo- oder Hyperthermie, im EKG Repolarisationsstörungen (Torsades de Pointes nach QT-Intervallverlängerung möglich), Herz- und Kreislaufversagen (rasch bei massiver Intoxikation!), Atemlähmung.

Therapiemaßnahmen

Therapie wie bei Barbituratvergiftungen mit folgenden Besonderheiten:

Durch die antiemetische Wirkung der Phenothiazine sind emetische Maßnahmen unwirksam.

Wegen schneller Resorption zeigt eine Magenspülung nur in Frühfällen Erfolg. Analeptika sind kontraindiziert, da durch Senkung der Krampfschwelle durch Phenothiazine eine Neigung zu zentralen Krämpfen besteht.

Bei Hypotonie keine adrenalinartig, sondern noradrenalinartig wirkende Kreislaufmittel oder Dopamin und Flachlagerung des Patienten. Anticholinerge Symptome lassen sich, falls der Physostigmin-Test positiv verläuft, durch Gabe mit Physostigminsalizylat (1–2 mg i.v.) behandeln, wobei die Gabe evtl. wiederholt werden muss.

Unter der Therapie mit Neuroleptika kann es zu akuten hyperkinetischen, dyskinetischen oder dystonen Symptomen kommen, die sich durch folgende oft bedrohlich wirkenden Symptome auszeichnen: krampfartiges Herausstrecken der Zunge, Blickkrämpfe, Opisthotonus, Hyperkinesien der mimischen Muskulatur, Trismus, tortikollisartige, choreatische, athetoide und auch torsionsdystone Bewegungsabläufe in der Muskulatur des Halses und der oberen Extremitäten. Sehr selten sind akute laryngeale und pharyngeale Spasmen. Diese Symptomatik lässt sich durch Gabe eines Anticholinergikums (Biperiden), ggf. durch i.v.-Injektion und/oder Dosisreduktion des Neuroleptikums, sicher und schnell kupieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Phenothiazine/Neuroleptika,

ATC Code: N05AB10

Wirkmechanismus

Perazin ist eine psychotrope Substanz mit antipsychotischen Eigenschaften aus der Reihe der Phenothiazine mit einem unsubstituierten Trizyklus und einer Piperazinylseitenkette. 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 Katalepsie und Hemmung des bedingten Fluchtreflexes bewirkt. Außerdem wirkt Perazin antagonistisch auf alphaadrenerge, cholinerge, histaminerge (H₁ stärker als H₂) und serotonerge Rezeptoren. Bei einer chronischen Gabe kann es zu einer Erhöhung der postsynaptischen Dopaminrezeptorendichte in bestimmten Hirnregionen 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 katatonen Erregung und affektiver Gespanntheit charakterisiert. Perazin wirkt im unteren Dosisbereich ausgeprägt anxiolytisch, affektiv entspannend, psychomotorisch dämpfend und schlafanstoßend. Darüber hinaus senkt Perazin den Blutdruck, wirkt sedierend, verlängert die Schlafzeit unter Thiopental und verstärkt die analgetische Morphin-Wirkung.

Phenothiazine haben eine große therapeutische Breite. Nur bei extrem hoher Überdosierung sind einige Todesfälle bekannt geworden. Betroffen waren bei diesen Fällen das autonome Nervensystem und das kardiovaskuläre System (siehe Abschnitt 4.9).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Perazin schnell resorbiert und erreicht innerhalb von 1–4 Stunden maximale Plasmakonzentrationen.

Verteilung

Nach einer Tagesdosis von 500 mg Perazin wurden 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 8tägiger Therapie erreicht, für Desmethylperazin nach 14 Tagen.

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.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 94–97 %, vornehmlich an saures α_1 -Glykoprotein, Albumin und Lipoproteine. Das scheinbare Verteilungsvolumen wird auf 20–30 l/kg geschätzt. 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 oder vollständig abgebaut werden. Nach Entfernung der terminalen Methylgruppe entsteht beim teilweisen Abbau ein Ethylen-diamin-Derivat mit einer langen Verweilzeit im Organismus. Beim vollständigen Abbau entsteht 3-(Phenothiazinyl-10)-propylamin (PPA), das von den Patienten noch Wochen und Monate 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 an Ratten steigt die Geschwindigkeit von Demethylierungsreaktionen in der Leber.

Elimination

In Einzeldosisversuchen erfolgte die Elimination von Perazin multiphasisch und unsteig. 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute toxische Wirkungen von Perazin 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 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 experimentierte 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 Auflösung bestimmter Formen von Kammerherzrhythmusstörungen (Torsades de Pointes). Für Perazin gibt es bisher keine Untersuchungen dazu.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Taxilan® 25 mg Dragees:

Tablettenkern

Hochdisperses Siliciumdioxid
Copovidon
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenhülle

Sucrose (Saccharose)
arabisches Gummi
Talkum
Montanglycolwachs
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Taxilan® 100 mg Dragees:

Tablettenkern

Hochdisperses Siliciumdioxid
Copovidon
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenhülle

Sucrose (Saccharose)
arabisches Gummi
Talkum
Montanglycolwachs
Ponceau 4 R (E 124)
Carminsäure (E 120)

Taxilan® 100 mg Tabletten:

Hochdisperses Siliciumdioxid
Copovidon
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Talkum
Macrogol (6000)
Hypromellose
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Taxilan® 25 mg/100 mg Dragees:

3 Jahre

Taxilan® 100 mg Tabletten:

5 Jahre

Wann ist Taxilan® auch vor Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwendbar?

Taxilan® 25 mg/100 mg Dragees: Überzogene Tabletten mit gesprungener Hülle oder durchscheinender dunkler Verfärbung sind nicht mehr zu verwenden.

Taxilan® 100 mg Tabletten: Klebrige sowie dunkel gefärbte Filmtabletten sollen nicht mehr verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Taxilan® 100 mg Tabletten: Die Blisterstreifen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Taxilan® 25 mg Dragees:

Al/PVC-Blisterpackungen mit 10 überzogenen Tabletten pro Blisterstreifen.

Es liegen folgende Packungsgrößen vor:

20 überzogene Tabletten N 1

50 überzogene Tabletten N 2

100 überzogene Tabletten N 3

Klinikpackung mit 200 (10 \times 20) überzogenen Tabletten

Klinikpackung mit 500 (10 \times 50) überzogenen Tabletten

Taxilan® 100 mg Dragees:

Al/PVC-Blisterpackungen mit 10 überzogenen Tabletten pro Blisterstreifen.

Es liegen folgende Packungsgrößen vor:

20 überzogene Tabletten N 1

50 überzogene Tabletten N 2

100 überzogene Tabletten N 3

Klinikpackung mit 200 (10 \times 20) überzogenen Tabletten

Taxilan® 100 mg Tabletten:

Al/PVC-Blisterpackungen mit 10 Tabletten pro Blisterstreifen.

Es liegen folgende Packungsgrößen vor:

20 Tabletten N 1

50 Tabletten N 2

100 Tabletten N 3

Klinikpackung mit 200 (10 \times 20) Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lundbeck GmbH
Ericusspitze 2
20457 Hamburg
Telefon: (040) 2 36 49-0
Telefax: (040) 2 36 49-2 55
E-Mail: germany@lundbeck.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Taxilan® 25 mg Dragees:

6280815.00.00

Taxilan® 100 mg Dragees:

6280815.01.00

Taxilan® 100 mg Tabletten:

6280815.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Taxilan® 25 mg Dragees:

28. Dezember 2004

Taxilan® 100 mg Dragees:

19. Januar 2005

Taxilan® 100 mg Tabletten:

28. Dezember 2004

10. STAND DER INFORMATION

04.2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin