

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Impromen 5 mg**

Tabletten

Bromperidol

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Bromperidol

1 Tablette enthält 5 mg Bromperidol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tabletten

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Akute, subakute und chronische Schizophrenien. Impromen ist in der Regel nicht geeignet zur Behandlung ausgeprägter Erregungszustände.

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

Die Dosierung, Darreichungsform und Dauer der Anwendung müssen der Indikation entsprechend an die Schwere der Krankheit und die individuelle Reaktionslage angepasst werden.

Wenn neben der antipsychotischen eine sedative Behandlung notwendig ist, ist zu prüfen, ob nicht besser ein Neuroleptikum mit starker sedativer Wirkkomponente gegeben werden sollte.

In der Regel wird eine stabile antipsychotische Wirkung schon nach 2 – 5 Behandlungstagen erreicht, so dass die optimale individuelle Dosisfindung in diesem Zeitraum möglich sein wird.

Die Behandlung sollte stets individuell mit einer niedrigen Initialdosis beginnen. Die Dosis kann um maximal 10 mg pro Woche erhöht werden; eine tägliche Maximaldosis von 50 mg darf nicht überschritten werden.

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

Die Erhaltungsdosis liegt bei 1 mg bis 10 mg Bromperidol. Für die Einnahme einer kleinen bzw. bestimmten Menge an Bromperidol, steht die Darreichungsform Impromen Tropfen\* zur Verfügung. Durchschnittlich wird 1 Tablette (entspr. 5 mg Bromperidol) täglich benötigt.

*Akute Schizophrenie*

1 x täglich 2 - 10 Tabletten, entsprechend 10 - 50 mg Bromperidol

*Subakute und chronische Schizophrenie*

1 x täglich 1 Tablette, entsprechend 5 mg Bromperidol

*Dosierung bei älteren Patienten*

Bei älteren Patienten, insbesondere bei solchen mit Hirnleistungsstörungen, kann im Allgemeinen mit niedrigeren Dosen eine Wirkung erzielt werden.

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

Impromen wird in einer einzigen Tagesdosis, im

\* zzt nicht im Sortiment der kohlpharma GmbH

Allgemeinen nach dem Abendessen, in der vom Arzt festgelegten Dosis mit etwas Flüssigkeit (kein Kaffee, Tee oder Alkohol) eingenommen.

Die Tabletten weisen eine Bruchrille auf und können in 2 Teile geteilt 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), Weizenstärke, Gelborange S oder einen der sonstigen Bestandteile.

Komatöse Zustände.

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

Impromen darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- akuten Intoxikationen durch Alkohol, Opioido, Hypnotika oder zentraldämpfende Psychopharmaka
- Leber- und Niereninsuffizienz
- kardialer Vorschädigung
- prolaktinabhängigen Tumoren, z. B. Mammatumoren
- schwerer Hypotonie bzw. orthostatischer Dysregulation
- Parkinson-Syndrom
- depressive Störungen
- Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
- anamnestisch bekanntem malignem neuroleptischem Syndrom (siehe Abschnitt 4.8)
- hirnorganischen Erkrankungen und Epilepsie
- Hyperthyreose.

Kinder unter 12 Jahren sollten nicht mit Impromen behandelt werden. Kinder entwickeln bereits bei niedrigen Dosierungen Störungen des Bewegungsablaufs.

**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 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. Impromen 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 Impromen identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Bei Patienten mit organischen Hirnschäden, arteriosklerotischen Hirngefäßerkrankungen und endogener Depression ist bei einer Therapie mit Impromen besondere Vorsicht geboten.

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, Herzinsuffizienz oder zerebraler Insuffizienz zeigen häufiger hypotensive Reaktionen auf Gabe von Bromperidol und sollten deshalb sorgfältig überwacht werden.

Neuroleptika führen zu einer erhöhten Prolaktin-Ausschüttung. Experimente an Gewebekulturen sprechen dafür, dass etwa ein Drittel menschlicher Brusttumoren in vitro prolaktinabhängig sind. Obwohl aussagefähige klinische oder epidemiologische Studien noch nicht vorliegen, wird bei einschlägiger Vorgeschichte Vorsicht angeraten.

Obgleich die Prävalenz von Spätdyskinesien noch nicht hinreichend erforscht ist, scheint es so, dass ältere Patienten, insbesondere ältere Frauen, dafür besonders prädisponiert sind. Das Risiko der Spätdyskinesien und besonders das der Irreversibilität nimmt vermutlich mit der Therapiedauer und der Höhe der neuroleptischen Dosierung zu. Allerdings kann sich eine Spätdyskinesie auch schon nach kurzer Behandlungsdauer und niedriger Dosierung entwickeln. Die neuroleptische Behandlung selbst kann die Symptome einer beginnenden Spätdyskinesie zunächst maskieren. Nach Absetzen der Medikation tritt diese dann sichtbar in Erscheinung.

*Hinweise:*

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

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit neurologisch erkennbaren subkortikalen Hirnschäden und Neigung zu Krampfanfällen (anamnestisch, bei Alkoholentzug) geboten, da Bromperidol die Schwelle für das Auftreten von Krampfanfällen senkt und Grand-mal-Anfälle auftreten können. Epileptiker sollten nur unter Beibehaltung der antikonvulsiven Therapie mit Impromen behandelt werden.

Bei Stammganglienerkrankungen (z. B. beim Morbus Parkinson) sollte Impromen nur in Ausnahmefällen angewendet werden, bei Verschlechterung der Symptomatik ist die Therapie abzubrechen.

Impromen sollte nicht bei schweren depressiven Erkrankungen eingesetzt werden. Bei gleichzeitiger Depression und Psychose sollte Impromen mit einem Antidepressivum kombiniert werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Da Thyroxin die Nebenwirkungsrate von Impromen steigern kann, sollten Patienten mit Hyperthyreose nur bei gleichzeitiger adäquater thyreostatischer Therapie mit Impromen behandelt werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Impromen nicht einnehmen.

Weizenstärke kann geringe Mengen Gluten enthalten, die aber auch für Patienten, die an Zöliakie leiden, als verträglich gelten.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei kombinierter Anwendung mit zentraldämpfenden Arzneimitteln (Schlafmittel, Schmerzmittel, andere Psychopharmaka, Antihistaminika) kann es zu verstärkter Sedierung oder Atemdepression kommen.

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

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.

In pharmakokinetischen Untersuchungen fanden sich erhöhte Bromperidol-Spiegel bei gleichzeitiger Verabreichung mit Chinidin, Buspiron oder Fluoxetin. Daraus kann sich die Notwendigkeit zur Dosisreduktion von Impromen ergeben.

Durch die Wirkung von Bromperidol auf die Alpha-Adrenorezeptoren ergeben sich folgende Wechselwirkungen:

Stimulanzen vom Amphetamin-Typ: stimulieren der Effekt des Amphetamins vermindert, antipsychotischer Effekt von Bromperidol kann durch Wirkung an den Dopamin-Rezeptoren vermindert sein.

Epinephrin: Paradoxe Hypotension, Tachykardie. Phenylephrin: Abschwächung der Phenylephrin-Wirkung.

Dopamin: Die periphere Vasodilatation (z. B. A. renalis) bzw. bei hoher Dosis Vasokonstriktion kann durch Bromperidol antagonisiert werden.

Guanethidin: Die antihypertensive Wirkung von Guanethidin wird abgeschwächt.

Die Wirkung von blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Applikation von Impromen verstärkt werden. In der Kombination mit Methylidopa können sich verstärkte zentralnervöse Effekte ergeben.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin sowie durch Rauchen kann der Blutspiegel von Bromperidol aufgrund von Enzyminduktion gesenkt werden. Es ist nicht bekannt, ob dies zu einer bedeutsamen Abschwächung der Bromperidol-Wirkung führt.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium kann es sel-

ten zu neurotoxischen Symptomen mit Bewusstseinsstörungen und Körpertemperaturerhöhung kommen. Außerdem kann die gleichzeitige Einnahme von Lithium zu EEG-Veränderungen, vermehrten extrapyramidal-motorischen Störungen sowie Müdigkeit, Zittern und Mundtrockenheit führen. 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 sind. Trotzdem sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithium und Impromen behandelt werden, beim Auftreten von Neurotoxizität die Medikation sofort beendet werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Levodopa oder Dopaminagonisten kann deren Wirkung abgeschwächt werden.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Impromen und Arzneimitteln, die eine anticholinerge Wirkung besitzen (wie z. B. Atropin, Benztropin, Trihexyphenidyl), kann diese Wirkung verstärkt werden. Dies kann sich in Sehstörungen, Erhöhung des Augeninnendrucks, Mundtrockenheit, beschleunigtem Herzschlag, Verstopfung, Beschwerden beim Wasserlassen, Störungen der Speichelsekretion, Sprechblockade, Gedächtnisstörungen oder vermindertem Schwitzen äußern.

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

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

Unter der Therapie mit Impromen ist die Wirkung von Disulfiram bei gleichzeitigem Alkoholgenuß abgeschwächt.

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.

Die gleichzeitige Einnahme von Tee oder Kaffee kann zu einer Abschwächung der Bromperidol-Wirkung führen.

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

#### Hinweis:

Der Patient sollte aufgefordert werden, ohne Wissen des behandelnden Arztes keine anderen Arzneimittel – auch keine freiverkäuflichen Arzneimittel – einzunehmen.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

Während der Behandlung sind geeignete schwangerschaftsverhütende Maßnahmen durchzuführen. Sollte eine Behandlung während

der Schwangerschaft erforderlich werden, müssen Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abgewogen werden, da zur Anwendung von Bromperidol in der Schwangerschaft keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

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

Impromen geht wahrscheinlich in die Muttermilch über. Bei gestillten Kindern, deren Mütter Bromperidol erhalten hatten, wurden extrapyramidale Symptome beobachtet. Daher sollte unter einer Impromen-Behandlung nicht gestillt werden.

**Neugeborene, die während des dritten Trimenos der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Impromen) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler 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.**

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten – zumindest während der ersten Phase der Behandlung – ganz 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	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### Extrapyramidal-motorische Symptome:

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 entwickeln bereits bei niedriger Dosierung extrapyramidale Störungen. 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.

Nach zumeist längerer und hochdosierter Therapie oder nach Abbrechen der Therapie kann es zur Manifestation von Spätdyskinesien kommen (anhaltende, vielfach irreversible hyperkinetische Syndrome mit abnormen unwillkürlichen Bewegungen vor allem im Bereich von Kiefer- und Gesichtsmuskulatur, 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 Neuroleptikatherapie in Erwägung zu ziehen.

Bei langandauernder Behandlung mit Impromen können Spätdyskinesien maskiert werden und dann erst nach Beendigung der Behandlung in Erscheinung treten (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### *Malignes neuroleptisches Syndrom:*

Sehr selten kann es unter der Behandlung mit Neuroleptika zu einem lebensbedrohlichen malignen neuroleptischen Syndrom kommen (Fieber über 40 °C, Muskelstarre, vegetative Entgleisung mit Herzjagen und Bluthochdruck, Bewusstseinstörung bis zum Koma), das ein sofortiges Absetzen der Medikation erfordert. In diesem Fall sind ebenso wie bei Überdosierung intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich.

#### *Andere ZNS-Effekte:*

Müdigkeit kann insbesondere zu Beginn der Behandlung auftreten, ferner seltener Unruhe, Erregung, Benommenheit, depressive Verstimmung (insbesondere bei Langzeittherapie), Lethargie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, seltener delirante Symptome – insbesondere unter Kombination mit anticholinerg wirkenden Substanzen – und zerebrale Krampfanfälle, Regulationsstörungen der Körpertemperatur sowie Sprach-, Gedächtnis- und Schlafstörungen.

#### *Herzkrankungen:*

Gelegentlich treten, insbesondere zu Beginn der Behandlung, Hypotonie bzw. orthostatische Dysregulation und eine reflektorische Beschleunigung der Herzfrequenz auf. Sehr selten wurden Verlängerung des QT-Intervalls und/oder ventrikuläre Arrhythmien berichtet. Daher ist Vorsicht angebracht, wenn aus anderen Gründen eine QT-Verlängerung möglich ist (QT-Syndrom; Hypokaliämie; Anwendung anderer die QT-Zeit verlängernder Arzneimittel).

Ventrikuläre Arrhythmien können häufiger bei der Verabreichung hoher Dosen und bei prädisponierten Patienten auftreten.

#### *Gefäßkrankungen:*

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

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:*

Selten wurde über Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Appetitverlust, Sodbrennen und Dyspepsie berichtet. Sehr selten kann es zu einem lebensbedrohlichen paralytischen Ileus kommen.

#### *Leber- und Gallenerkrankungen:*

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

#### *Erkrankungen des Nervensystems:*

Selten kann es bei hoher Dosierung zu vegetativen Symptomen kommen wie Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Gefühl der verstopften Nase, Erhöhung des Augeninnendrucks, Obstipation, Miktionsstörungen.

#### *Endokrine Erkrankungen:*

Vereinzel können Menstruationsstörungen, Galaktorrhö, Gynäkomastie, sexuelle Funktionsstörungen und Gewichtszunahme auftreten, ferner Störungen des Glukosestoffwechsels sowie der ADH-Sekretion (Schwartz-Bartter-Syndrom).

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:*

Blutbildungsstörungen in Form von Leukopenie, Thrombopenie, Eosinophilie und Panzytopenie, sehr selten Agranulozytose, können in Ausnahmefällen vorkommen.

#### *Augenerkrankungen:*

Selten kommt es zu Pigmenteinlagerungen in Kornea und Linse.

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen:*

Selten können allergische Hautreaktionen und Juckreiz auftreten.

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Weizenstärke kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

#### *Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen:*

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

#### *Sonstige Nebenwirkungen:*

Gelegentlich wurde über periphere Ödeme, Priapismus und erektile Dysfunktion berichtet.

Ferner sind beschrieben:

Haarausfall, Störungen des Atemrhythmus, Atemnot, Lungenentzündung (Bronchopneumonie).

Sehr selten wurde bei Patienten unter antipsychotischer Therapie, einschließlich Impromen, über plötzliche und ungeklärte Todesfälle berichtet. Ob ein Kausalzusammenhang mit dem Arzneimittel besteht, ist unklar.

#### Hinweise:

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 mit Analgetika durchzuführen, sondern sofort einen behandelnden Arzt aufzusuchen.

Blutbild, Nieren- und Leberfunktion sowie die Kreislaufsituation (einschl. EKG-Ableitung) sind während der Therapie in regelmäßigen Abständen zu überwachen. Ein Ausgangs-EKG sowie -EEG sollten für

spätere Verlaufskontrollen vorliegen.

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

## 4.9 Überdosierung

Wegen der großen therapeutischen Breite treten Intoxikationen im Allgemeinen nur bei massiven Überdosierungen auf.

#### *Symptome der Intoxikation*

- schwere extrapyramidale Störungen: akute dyskinetische oder dystone Symptome, Zungen-Schlund-Syndrom, Blickkrämpfe, laryngeale oder pharyngeale Spasmen
- Somnolenz bis Koma, mitunter Erregung und delirante Verwirrtheit
- 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
- selten anticholinerge Effekte: verschwommenes Sehen, Glaukomanfall, Ausbleiben der Darmmotilität, Urinretention
- selten respiratorische Komplikationen: Zyanose, Atemdepression, Atemstillstand, Aspiration, Pneumonie.

#### *Therapie von Intoxikationen*

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

- Versuche, ein Erbrechen zu induzieren, können wegen antiemetischer Wirkungen von Neuroleptika 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 eine 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-Dauerinfusionen) oder Angiotensinamid geben. Beta-Rezeptoren-agonisten 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 Physostigminsälylat (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: Neuroleptika, Butyrophenon-Derivate  
ATC-Code: N05AD06

Bromperidol ist ein stark wirksames Neuroleptikum aus der Reihe der Butyrophenone. Wie im Tierversuch gezeigt wurde, ruft Bromperidol eine Blockade der Dopamin-Rezeptoren hervor und verringert dadurch die Wirkung des Dopamin als Überträgersubstanz. Bromperidol weist eine hohe Affinität zu D<sub>2</sub>-Rezeptoren auf. Bei chronischer Gabe kann es zu einer Überempfindlichkeit der Dopamin-Rezeptoren in bestimmten Regionen kommen („supersensitivity“, „up-regulation“). Weniger ausgeprägt als die dopaminantagonistische Wirkung ist die Wirkung auf die Serotoninrezeptoren und die Alphaadrenorezeptoren. Erst in extrem hohen Dosen hat Bromperidol auch eine anticholinerge und eine Antihistaminwirkung.

Das klinische Wirkprofil ist charakterisiert durch antipsychotische Wirkungen (Reduktion von Wahn, Halluzinationen, Ich- und Denkstörungen, Dämpfung psychomotorischer und katatoner Erregung, affektiver Gespanntheit sowie manischer Verstimmung und Antriebssteigerung).

Außerdem wirkt Bromperidol sedierend, therapeutisch günstig bei bestimmten hyper- und dyskinetischen Syndromen und hat einen antiemetischen Effekt.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation von Impromen wird der maximale Plasmaspiegel von Bromperidol nach 2 – 4 Stunden erreicht, nach parenteraler Injektion innerhalb von 30 Minuten. Therapeutische Plasmaspiegel liegen zwischen 1 – 10 ng/ml. Mehr als 90 % von Bromperidol werden an Plasmaproteine gebunden. Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme liegt bei 30 % aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Metabolismus. Die terminale Eliminationshalbwertszeit liegt bei 36 Stunden. Bromperidol wird durch Ketonreduktion, N-Dealkylierung und Glukuronidierung metabolisiert. Weniger als 1 % der Dosis wird als unveränderte Substanz ausgeschieden. Die Metaboliten besitzen keine neuroleptische Aktivität.

#### Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit der Tabletten und Tropfen liegt bei 30 %, wobei die beiden Darreichungsformen bioäquivalent sind.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### 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 Tablette enthält Lactose, Weizenstärke, Povidon, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Gelborange S (E 110).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 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

Impromen 5 mg Tabletten in Blisterpackungen zu 20, 30, und 50 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH  
Im Holzhau 8  
66663 Merzig

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

22650.00.00

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

18.09.1990

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2012

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig