

## Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

### Fachinformation

#### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

**Prothazin<sup>®</sup> liquidum** 20 mg/g Tropfen zum Einnehmen, Lösung

#### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 g Lösung (ca. 20 Tropfen) enthält 20 mg Promethazinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. Darreichungsform

Tropfen zum Einnehmen, Lösung  
Klare, braune Tropfen

#### 4. Klinische Angaben

##### 4.1 Anwendungsgebiete

- Allergische Erkrankungen und Reaktionen
- Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen

Prothazin liquidum kann indiziert sein, wenn therapeutische Alternativen nicht durchführbar sind oder nicht erfolgreich waren, bei:

- Übelkeit und Erbrechen
- Schlafstörungen bei Erwachsenen

##### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung, Darreichungsform und Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, die Indikation und die Schwere der Krankheit angepasst werden. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

Nach längerer Anwendung sollte Promethazin nicht abrupt, sondern ausschleichend abgesetzt werden.

##### Zur Behandlung allergischer Erkrankungen und Reaktionen:

Zu Beginn der Behandlung erhalten Erwachsene 30–50 Tropfen Prothazin liquidum (entsprechend 30-50 mg Promethazinhydrochlorid). Die Behandlung wird fortgeführt mit am Tage bis zu 4-mal 10-20 Tropfen Prothazin liquidum und zur Nacht 20 Tropfen Prothazin liquidum (entsprechend bis zu 100 mg Promethazinhydrochlorid/Tag).

Kinder und Jugendliche erhalten zu Beginn 10-20 Tropfen Prothazin liquidum (entsprechend 10-20 mg Promethazinhydrochlorid). Die Behandlung wird fortgeführt mit am Tage bis zu 3-mal 5-10 Tropfen Prothazin liquidum und zur Nacht 10-20 Tropfen Prothazin liquidum (entsprechend

bis zu 50 mg Promethazinhydrochlorid/Tag). Eine Tagesgesamtdosis von 0,5 mg Promethazinhydrochlorid/kg Körpergewicht sollte nicht überschritten werden. Kinder unter 2 Jahren dürfen nicht mit Prothazin liquidum behandelt werden.

#### Bei Unruhe- und Erregungszuständen im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen:

Bei Unruhe- und Erregungszuständen sollte die Anwendung von Prothazin liquidum auf einzelne Gaben oder wenige Tage beschränkt werden. Für die Therapie im oberen Dosisbereich stehen auch Darreichungsformen mit höherem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Bei *Erwachsenen* wird die Behandlung im Allgemeinen mit 20 - 30 mg Promethazinhydrochlorid (20-30 Tropfen Prothazin liquidum) zur Nacht begonnen.

Wenn bei dieser Dosierung die gewünschten Wirkungen nicht erzielt werden können, kann die Dosis unter Berücksichtigung der erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen auf 40 bis 100 mg Promethazinhydrochlorid pro Tag (40-100 Tropfen Prothazin liquidum) gesteigert werden, wobei die Tagesdosis auf mehrere Einzelgaben aufgeteilt werden sollte.

Höhere Dosierungen sind nur in seltenen Fällen notwendig und erfolgen in der Regel im Krankenhaus.

Bei schweren Unruhe- und Erregungszuständen kann die Dosis kurzfristig auf maximal 200 mg Promethazinhydrochlorid pro Tag (200 Tropfen Prothazin liquidum) gesteigert werden.

*Ältere oder geschwächte Patienten* sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atemschwäche sowie gestörter Leber- oder Nierenfunktion erhalten in der Regel die Hälfte der angegebenen Tagesdosierung.

*Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren* erhalten initial 10 mg Promethazinhydrochlorid (10 Tropfen Prothazin liquidum) zur Nacht.

Die Behandlung wird im Allgemeinen mit 3-mal 10 mg Promethazinhydrochlorid pro Tag (30 Tropfen Prothazin liquidum pro Tag) fortgeführt. Eine Tagesgesamtdosis von 0,5 mg Promethazinhydrochlorid/kg Körpergewicht sollte in keinem Fall überschritten werden.

Kinder unter 2 Jahren dürfen nicht mit Prothazin liquidum behandelt werden.

#### Bei Erbrechen, wenn therapeutische Alternativen nicht durchführbar sind oder nicht erfolgreich waren:

*Erwachsene* erhalten anfangs im Allgemeinen 20 - 30 mg Promethazinhydrochlorid (20-30 Tropfen Prothazin liquidum). Die Behandlung wird in der Regel mit 3-mal täglich 10 bis 20 mg Promethazinhydrochlorid (30-60 Tropfen Prothazin liquidum pro Tag) fortgeführt.

*Ältere oder geschwächte Patienten* sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atemschwäche sowie gestörter Leber- oder Nierenfunktion erhalten in der Regel die Hälfte der angegebenen Tagesdosierung.

*Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren* erhalten initial 10 mg Promethazinhydrochlorid (10 Tropfen Prothazin liquidum). Die Behandlung wird im Allgemeinen mit 3-mal 10 mg Promethazinhydrochlorid (30 Tropfen Prothazin liquidum pro Tag) fortgeführt. Eine Tagesgesamtdosis von 0,5 mg Pro-

methazinhydrochlorid/kg Körpergewicht sollte in keinem Fall überschritten werden.

Kinder unter 2 Jahren dürfen nicht mit Prothazin liquidum behandelt werden.

Bei Schlafstörungen, wenn therapeutische Alternativen nicht durchführbar sind oder nicht erfolgreich waren:

*Erwachsene* erhalten 20 - 50 mg Promethazinhydrochlorid (20-50 Tropfen Prothazin liquidum) zur Nacht. Die maximale Dosis sollte 1 mg Promethazinhydrochlorid/kg Körpergewicht nicht überschreiten.

*Ältere oder geschwächte Patienten* sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atemschwäche sowie gestörter Leber- oder Nierenfunktion erhalten in der Regel die Hälfte der angegebenen Dosierung.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollen bei Schlafstörungen nicht mit Prothazin liquidum behandelt werden.

### **Art der Anwendung**

Die Tropfen werden mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Beim Tropfvorgang ist die Flasche senkrecht zu halten.

Bei der Behandlung von Unruhe- und Erregungszuständen sollte Prothazin liquidum hauptsächlich abends eingenommen werden, und zwar ca. ½ Stunde vor dem Schlafengehen und nicht auf vollen Magen, da sonst mit verzögertem Wirkungseintritt und - abhängig von der Schlafdauer - mit verstärkten Nachwirkungen (z.B. Müdigkeit, Konzentrationsstörungen) am nächsten Morgen gerechnet werden muss.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Prothazin liquidum darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Promethazin, andere Phenothiazine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuter Intoxikation mit zentraldämpfenden Arzneimitteln (z.B. Opiaten, Hypnotika, Antidepressiva, Neuroleptika, Tranquilizern) oder Alkohol
- schwerer Blutzell- oder Knochenmarkschädigung
- Kreislaufschock oder Koma
- anamnestisch bekanntem malignen Neuroleptika-Syndrom nach Promethazin
- Kindern unter 2 Jahren, da eine erhöhte Gefährdung durch den sog. plötzlichen Kindstod („Sudden infant death syndrome“) nicht ausgeschlossen ist.

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

Prothazin liquidum darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Leukopenie und anderen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
- Leber- und Nierenfunktionsstörungen
- Pylorusstenose, Prostatahyperplasie, Harnretention
- hirnorganischen Erkrankungen und epileptischen Anfällen in der Anamnese
- Parkinson-Syndrom

- Hypotonie, Hypertonie, orthostatischer Dysregulation, Bradykardie, Hypokaliämie
- angeborenem langem QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien)
- gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern oder eine Hypokaliämie hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5 "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen")
- Verdacht auf oder neurologisch erkennbare subkortikalen Hirnschäden
- chronischen Atembeschwerden und Asthma bronchiale
- Photosensibilität bzw. phototoxischen Reaktionen in der Anamnese
- Engwinkel- und Winkelblockglaukom und entsprechender Disposition

Kinder über 2 Jahre und Jugendliche unter 18 Jahren sollten nur bei zwingender Indikation mit Promethazin behandelt werden.

Hinweis:

Bei Behandlung über einen längeren Zeitraum sollten Herzfunktion und Blutbild sorgfältig überwacht werden.

### **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.

Prothazin<sup>®</sup> liquidum 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. Prothazin<sup>®</sup> liquidum 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 Prothazin<sup>®</sup> liquidum identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln (Hypnotika/Sedativa, Analgetika, anderen Psychopharmaka, Antihistaminika) oder Alkohol kann es zu einer wechselseitigen Verstärkung der Wirkungen und Nebenwirkungen (insbesondere von Sedierung und Blutdrucksenkung) kommen.

Bei Kombination von Promethazin mit anderen anticholinerg wirkenden Arzneistoffen, wie z.B. Antidepressiva oder Atropin, können die anticholinergen Effekte additiv verstärkt werden und vermehrt pharmakogene delirante Syndrome auftreten.

Die Plasmakonzentration von trizyklischen Antidepressiva und ihrer Metabolite wird durch gleichzeitige Gabe von Promethazin oder anderen Phenothiazinen stark erhöht, so dass mit einer erhöhten Toxizität beider Wirkstoffe (anticholinerge Wirkung, Absenken der Krampfschwelle, vor allem aber mit kardialen Effekten [QT-Intervall-Verlängerung]) gerechnet werden muss. Aus diesem Grunde wird von dieser Kombination abgeraten.

Aufgrund von Hinweisen auf Hypertension und Verstärkung extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen in Verbindung mit MAO-Hemmstoffen wird von einer Kombination von Promethazin mit MAO-Hemmstoffen abgeraten.

Promethazin sollte aufgrund eines möglichen paradoxen Blutdruckabfalls ("Adrenalinumkehr") nicht mit Epinephrin kombiniert werden.

Die Wirkung von Antihypertonika kann beeinflusst werden; in der Regel ist eine verstärkte blutdrucksenkende Wirkung (z.B. orthostatische Kreislaufdysregulation) von klinischer Relevanz.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Antikonvulsiva kommt es zu einem gesteigerten Abbau der Phenothiazine.

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Aus den bisher dokumentierten Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft für ca. 800 Mutter-Kind-Paare, ca. 170 davon im ersten Trimester, liegen keine eindeutigen Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko vor. Prothazin liquidum durchdringt die Plazenta und ist noch vier Stunden nach der Geburt im Blut des Neugeborenen nachweisbar. Die Möglichkeit einer Atemdepression sowie von vorübergehenden EEG- und Verhaltensänderungen beim Neugeborenen ist nicht auszuschließen. Prothazin liquidum kann die Thrombozyten-Aggregation bei Mutter und Kind beeinträchtigen. Bisher sind jedoch keine Fälle von erhöhter Blutungsneigung nach Gabe des Wirkstoffes unter der Geburt beschrieben worden. Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Reproduktionstoxizität von Prothazin liquidum vor (siehe Abschnitt 5.3).

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

Obwohl es bisher keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko durch Prothazin liquidum gibt, sollte das Präparat in der Frühschwangerschaft nur bei zwingender Notwendigkeit angewendet werden. Wegen der Möglichkeit einer Atemdepression sowie von vorübergehenden EEG- und Verhaltensänderungen beim Neugeborenen sollte das Präparat zum Ende der Schwangerschaft und während der Stillzeit mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Es liegen keine Untersuchungen zum Übergang von Prothazin liquidum in die Muttermilch vor.

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

Dieses Arzneimittel kann auch am Folgetag das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten - zumindest während der ersten Phase der Behandlung - ganz unterbleiben. Die Entscheidung trifft in jedem Einzelfall 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 ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

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

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

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Sehr häufig kann es zu Sedierung, zu Mundtrockenheit und Eindickung von Schleim mit Störungen der Speichelsekretion kommen.

Insbesondere zu Beginn der Behandlung können Blutdruckveränderungen (Hypotonie bzw. orthostatische Dysregulation) und eine reflektorische Beschleunigung der Herzfrequenz auftreten.

Vor allem unter höheren Dosen können auftreten: Gefühl einer verstopften Nase, Erhöhung des Augeninnendrucks, Akkommodationsstörungen, Schwitzen, vermehrtes Durstgefühl sowie Gewichtszunahme. Darüber hinaus kann es zu Miktionsstörungen, zu Obstipation sowie zu Auswirkungen auf die sexuellen Funktionen (z.B. Beeinträchtigung der sexuellen Reaktionsfähigkeit, sexuellen Appetenz, Störungen der Erektion und Ejakulation) kommen.

Promethazin kann das QT-Intervall im EKG verlängern sowie zu Erregungsleitungsstörungen am Herzen führen; sehr selten sind Torsades de Pointes aufgetreten. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Prothazin liquidum abzubrechen.

Bei Patienten mit neurologischen Defiziten, vorbestehenden Atemstörungen, bei Kindern oder bei Kombination mit anderen atemdepressiv wirkenden Arzneimitteln kann dosisabhängig eine Atemdepression auftreten.

Außerdem können eine Leukopenie, Cholestase und Temperaturerhöhungen sowie cutane Photosensibilisierungen und allergische Hauterscheinungen auftreten. Über Galaktorrhoe und Porphyrie wurde berichtet.

Darüber hinaus wurde über folgende Symptome und Syndrome berichtet: Schlafstörungen, Verwirrheitszustände und allgemeine Unruhe, respiratorische Störungen, Agranulozytose, Ausbildung einer Thrombose, phototoxische Reaktionen und Auftreten von Krampfanfällen.

Sehr selten kann es bei der Behandlung mit Neuroleptika zu einem lebensbedrohlichen malignen Neuroleptika-Syndrom mit Fieber über 40°C und Muskelstarre (Anstieg des Myoglobin und der Creatinkinase-Aktivität im Blut) kommen.

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

- sofortiges Absetzen des Medikaments
- Behandlung der Hyperthermie durch Kühlen, da Antipyretika bei hohem Fieber möglicherweise nicht wirksam sind.
- Behandlung von Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, der kardiovaskulären Manifestationen, Infektionen, der respiratorischen und renalen Komplikationen.
- Therapieversuch mit Dantrolen-Infusionen (3 bis 10 mg/kg Körpergewicht und Tag) in Kombination mit Bromocriptin (7,5 bis 30 mg/Tag oral).

Neuroleptika können, insbesondere nach hoch dosierter und längerer Behandlung, extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen hervorrufen.

Grundsätzlich kann es zu *Frühdyskinesien* (krampfartiges Herausstrecken der Zunge, Verkrampfung der Schlundmuskulatur, Blickkrämpfe, Schiefhals, Versteifung der Rückenmuskulatur, Kiefermuskel-Krämpfe) oder zu einem *pharmakogenem Parkinson-Syndrom* (Zittern, Steifigkeit, Bewegungsarmut) kommen. Bei Auftreten von Frühdyskinesien oder Parkinson-Symptomen ist eine Dosisreduktion oder Behandlung mit anticholinergen Antiparkinsonmitteln erforderlich.

Nach längerfristiger Anwendung können (insbesondere bei älteren Patienten und beim weiblichen Geschlecht) *Spätdyskinesien* vor allem im Mundbereich auftreten, die noch nach der Beendigung der Behandlung anhalten können und manchmal irreversibel sind.

Bei langdauernder Promethazin-Monotherapie in individuell abgestimmter und möglichst niedriger Dosierung sind Spätdyskinesien bisher nicht beobachtet worden bzw. in ihrem kausalen Zusammenhang zu Promethazin fraglich. Grundsätzlich können Spätdyskinesien unter der Neuroleptika-Therapie maskiert werden und dann erst nach Beendigung der Behandlung in Erscheinung treten.

Bei Langzeitbehandlung mit hohen Dosen sind Einlagerungen bzw. Pigmentierungen in Hornhaut und Linse des Auges möglich.

Besonders bei Kindern und älteren Patienten kann es zu paradoxen ZNS-Stimulationen mit Tremor, Irritabilität, Schlaflosigkeit und Affektstörungen kommen. Prädisponierend wirken fieberhafte Erkrankungen und Dehydratation.

Sehr selten können psychotische Störungen, auch mit Halluzinationen verbunden, auftreten. Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura, Bradykardie, Tinnitus, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Oberbauchbeschwerden sowie Haarausfall können auftreten.

Nicht bekannt:

Fälle von Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose).

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt:

Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6.).

### **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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Phenothiazine zeichnen sich durch eine erhebliche akute Toxizität aus; Kinder bzw. Kleinkinder sind besonders gefährdet.

### Symptome einer Überdosierung

Überdosierungen mit Promethazin sind in erster Linie - abhängig von der aufgenommenen Menge - gekennzeichnet durch die unterschiedlichen Stadien einer ZNS-Beeinträchtigung (Somnolenz bis Koma, Atemdepression bis Atemstillstand, Angstzustände, Halluzinationen, Erregungszustände bis zu Krampfanfällen) sowie Herz-Kreislauf-Symptome (Blutdruckabfall, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen wie QT-Intervall-Verlängerung, wobei Torsades de Pointes nicht ausgeschlossen werden können). Außerdem treten anticholinerge Symptome (Fieber, trockene Schleimhäute, Mydriasis, Obstipation, Harnretention) und eine metabolische Azidose auf. Insbesondere bei Kindern können die erregenden ZNS-Effekte im Vordergrund stehen.

### Maßnahmen bei Überdosierung

So rasch wie möglich ist eine intensivmedizinische Behandlung einzuleiten.

Eine Magenspülung kann aussichtsreich sein, wenn sie frühzeitig (am besten innerhalb 1 Stunde) durchgeführt wird, gefolgt von der wiederholten Gabe von Aktivkohle. Die Provokation von Erbrechen erscheint in Anbetracht der antiemetischen Wirkung von Promethazin und der geringen Effizienz dieser Maßnahme nicht mehr sinnvoll.

Die weitere Therapie erfolgt symptomatisch: Zum Einsatz können Volumensubstitution, Antikonvulsiva, gefäßverengende Medikamente (Norepinephrin, kein Epinephrin!), und bei kardialen Komplikationen ggf. Antiarrhythmika und/oder Natriumhydrogencarbonat bzw. -lactat kommen; bei extrapyramidalen Symptomen können Anticholinergika (Biperiden) sinnvoll sein.

EKG und Vitalfunktionen sind zu überwachen, bis das EKG normalisiert ist. Analeptika sind kontraindiziert, da infolge der Senkung der Krampfschwelle durch Promethazin eine Neigung zu

zerebralen Krampfanfällen besteht. Auch Betablocker sollten vermieden werden, weil sie die Vasodilatation erhöhen.

Bei schweren Vergiftungen bzw. bei Auftreten eines anticholinergen Syndroms steht zur Anwendung unter intensivmedizinischen Bedingungen (EKG-Kontrolle!) als Antidot Physostigminsalicilat zur Verfügung.

Auf Grund des großen Verteilungsvolumens und der starken Plasma-Eiweiß-Bindung sind forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Promethazin-Vergiftungen wenig hilfreich.

## **5. Pharmakologische Eigenschaften**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Phenothiazin-Derivat, H<sub>1</sub>-Antihistaminikum

ATC-Code: R06AD02 (Antihistaminika-Indikation)

Promethazin, ein Phenothiazin-Derivat mit verzweigter aliphatischer Seitenkette, ist ein potentes H<sub>1</sub>-Antihistaminikum mit stark sedierender Wirkung, das nur geringe antipsychotische Eigenschaften besitzt. Es wirkt antihistaminerg, anticholinerg, antiserotonerg und membranstabilisierend. Ferner blockiert es Alpha-Rezeptoren. Im Tierexperiment wirkt es nicht antagonistisch auf Dopaminrezeptoren und weist in vitro eine extrem geringe Affinität zu (<sup>3</sup>H)-Haloperidol-markierten Dopaminrezeptoren auf. Infolgedessen wird die Prolaktinsekretion nicht erhöht, die Apomorphin- und Amphetaminbedingte Hyperaktivität nicht gemindert, und es tritt keine Katalepsie und keine Hemmung des bedingten Fluchreflexes ein. Promethazin wirkt antiemetisch.

Klinisch wird Promethazin heute vor allem als Sedativum bei Unruhe- und Erregungszuständen eingesetzt; unter bestimmten Bedingungen auch auf Grund seiner antiemetischen und hypnotischen Eigenschaften. Nach aktuellem medizinischen Kenntnisstand wird für die Verwendung als Antihistaminikum nur noch bei parenteraler Gabe ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis gesehen.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Absorption

Promethazin wird nach oraler Gabe nahezu vollständig resorbiert. Aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Effektes ist die systemische Bioverfügbarkeit niedrig (ca. 25%).

#### Verteilung

Die Plasmakonzentrationen unterliegen starken interindividuellen Schwankungen. Maximale Plasmakonzentrationen wurden nach 1,5 bis 3 h mit 2 - 18 ng/ml (nach 25 mg Einzeldosis per os) und mit 8 - 39 ng/ml (nach 50 mg Einzeldosis per os) bestimmt. Nach intramuskulärer Injektion von 25 mg wurden maximale Plasmakonzentrationen nach 4 h mit 22,4 + 5,9 ng/ml gemessen, die nach 12 h auf 3 ng/ml abgesunken waren.

Promethazin verteilt sich über alle Organe, wobei in Lunge, Leber und Nieren die höchsten Konzentrationen auftreten. Die Substanz überwindet die Blut-Hirn-Schranke, ist plazentagängig und tritt rasch auf den Feten über. Die fetalen Plasmakonzentrationen entsprechen denen der Mutter. Zum Übergang in die Muttermilch existieren keine Daten.

Die Plasmaproteinbindung beträgt bis zu 90%. Das Verteilungsvolumen ist groß; die Werte in der Literatur reichen von 171 bis 1346 Litern.

### Metabolismus / Elimination

Die Metabolisierung erfolgt vornehmlich in der Leber, im Wesentlichen durch S-Oxidation, in kleinerem Umfang durch N-Demethylierung und Ring-Hydroxylierung. Der Hauptmetabolit ist das pharmakologisch inaktive Promethazinsulfoxid. Promethazin induziert die mikrosomalen Enzyme. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal, davon zu 10% als Sulfoxid, und in geringerem Umfang biliär. Promethazin wird nur zu sehr geringem Anteil unverändert ausgeschieden (0,2%). Die totale Clearance liegt bei 1,1 l/min und ist praktisch ausschließlich hepatisch bedingt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die wiederholte orale Applikation von Promethazin über einen Zeitraum von 13 Wochen führte bei Ratten tendenziell zu erhöhtem Lebergewicht, in einer Langzeitstudie (2 Jahre) wurden bei männlichen Tieren Fetteinlagerungen in der Leber beschrieben.

In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen zum Nachweis von Gen- und Chromosomenmutationen sowie DNS-Reparatur verliefen mit Promethazin negativ.

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential.

Orale Dosen bis zu 250 mg/kg/Tag hatten keine nachteiligen Wirkungen auf die Implantation und die Embryonalentwicklung bei Ratten.

In vitro blockiert Promethazin exprimierte HERG-Kanäle in mikromolaren Konzentrationen, die im oberen Bereich therapeutischer Plasmakonzentrationen liegen. Diese Kanäle sind für die Repolarisation im Herz verantwortlich. Daher hat Promethazin das Potential, bestimmte Formen von Kammerherzrhythmusstörungen (Torsades de Pointes) auszulösen.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Ascorbinsäure, Himbeer-Aroma 215 250, Zuckercouleur E 150, Propylenglycol und Gereinigtes Wasser.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Bisher keine bekannt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses: 8 Wochen

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungshinweise erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braunglasflaschen mit Tropfeinsatz und Schraubkappe

Tropfflasche zu 30 ml Lösung  
Tropfflasche zu 50 ml Lösung  
Tropfflasche zu 100 ml Lösung  
Tropfflasche zu 10x50 ml Lösung (Klinikpackung)  
Tropfflasche zu 10x100 ml Lösung (Klinikpackung)  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **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**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8-10  
13435 Berlin  
Tel.: +49 30 71094-4200  
Fax: +49 30 71094-4250

### **Mitvertreiber**

Steiner & Co.  
Deutsche Arzneimittelgesellschaft mbH & Co. KG  
Ostpreußendamm 72/74  
12207 Berlin

Tel.: +49 30 71094-4200  
Fax: +49 30 71094-4250

## **8. Zulassungsnummer**

3000080.00.00

## **9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung**

23.06.2000 / 03.11.2008

## **10. Stand der Information**

07/2014

## **11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig