

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neo-Gilurytmal®

Filmtabletten

Prajmaliumbitartrat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 20 mg Prajmaliumbitartrat.

Sonstiger Bestandteil: Lactose

Die vollständige Auflistung der sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische und behandlungsbedürftige tachykarde supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, wie z.B. AV-junktionale Tachykardien, supraventrikuläre Tachykardien bei WPW-Syndrom oder paroxysmales Vorhofflimmern.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Wahl der Applikationsform sind grundsätzlich von einer gesicherten Diagnosestellung abhängig.

Die folgende Tabelle fasst die Dosierungsempfehlung zusammen:

	Dauer	Standarddosierung	Mäßiggrade Niereninsuffizienz (Kreatinin - Clearance 30 – 60 ml/min)
Anfangsbehandlung	2 – 3 Tage	60 – 80 mg 3 – 4 x 1 Filmtablette	30 – 40 mg 3 – 4 x ½ Filmtablette
nicht ausreichende Wirkung	Dosiserhöhung schrittweise	80 – 100 mg 4 – 5 x 1 Filmtablette	40 – 50 mg 4 - 5 x ½ Filmtablette
maximale Dosis		100 mg in der Praxis 5 x 1 Filmtablette 120 mg in der Klinik 6 x 1 Filmtablette	50 mg in der Praxis 5 x ½ Filmtablette 60 mg in der Klinik 6 x ½ Filmtablette
Dauerbehandlung	schrittweise Reduktion, sofern ausreichende Wirkung gegeben ist.	20 – 40 mg 2 – 4 x ½ Filmtablette	10 – 20 mg 1 - 2 x ½ Filmtablette

Die genaue Dosierung muss für den einzelnen Patienten individuell festgelegt werden.

Während der Behandlung sollten in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden (z.B. in Abständen von einem Monat mit Standard EKG bzw. drei Monaten mit Langzeit EKG). Bei Verschlechterung einzelner Parameter, z.B. Verlängerung der QRS-Zeit bzw. QT-Zeit um mehr als 25 % oder der PQ-Zeit um mehr als 50 % bzw. einer QT-Verlängerung auf mehr als 500 ms oder einer Zunahme der Anzahl oder des Schweregrades der Herzrhythmusstörungen, sollte eine Therapieüberprüfung erfolgen.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßiggrader Niereninsuffizienz (Kreatinin Clearance 30 – 60 ml/min) sollte die Dosis halbiert werden. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatin- Clearance unter 30 ml/min) sollte Neo-Gilurytmal® nicht angewendet werden.

Vor Beginn einer Langzeittherapie ist eine Geno- bzw. Phänotypisierung vorzunehmen, um eine Defizienz des CYP 450 2D6-Systems auszuschließen. Hierauf kann bei einer kurzfristigen stationären Behandlung unter Monitorkontrolle und wiederholten EKG-Kontrollen verzichtet werden.

Zur Dosierung bei Kindern liegen keine genauen Daten vor.

Neo-Gilurytmal® Filmtabletten sind unzerkaut nach dem Essen mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen.

Die Dauer der Behandlung mit Neo-Gilurytmal® wird vom Arzt bestimmt.

Bei der Anwendung ist zu berücksichtigen, dass bisher für kein Antiarrhythmikum der Klasse I nachgewiesen werden konnte, dass eine Behandlung der Herzrhythmusstörungen eine Lebensverlängerung bewirkt.

4.3 Gegenanzeigen

- AV-Block II. und III. Grades
- vorbestehende intraventrikuläre Erregungsleitungsstörungen
- Adam-Stokes-Anfälle
- manifeste Herzinsuffizienz
- erhebliche Verbreiterung des QRS-Komplexes bzw. Verlängerung der QT-Zeit
- Bradykardie (< 50 Schläge/Minute)
- Intoxikation mit herzwirksamen Glykosiden
- stattgehabte medikamentös induzierte Cholestase
- Myasthenia gravis
- bekannte Überempfindlichkeit (Allergie) gegen Prajmalin oder einen der sonstigen Bestandteile
- innerhalb der ersten drei Monate nach Myokardinfarkt oder bei eingeschränkter Herzleistung (linksventrikuläres Auswurfvolumen geringer als 35 %), oder bei Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfrate von weniger als 35 %
- bekannter Polymorphismus für CYP 450 2D6, der zu einer Defizienz führt (ca. 7-8 % der Bevölkerung)
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin- Clearance unter 30 ml/min)

Bei gleichzeitig auftretender Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen sollte nach diagnostischer Abklärung ggf. erst eine Therapie der Herzinsuffizienz erfolgen, da die Herzrhythmusstörungen Folge der Herzinsuffizienz sein können.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Prajmalin sollte nur mit äußerster Vorsicht bei

- Syndrom des kranken Sinusknotens
- AV-Block I. Grades
- inkomplettem Schenkelblock
- nicht rhythmogener Hypotonie (< 90 mm Hg systolisch)

angewendet werden, da keine ausreichenden Erfahrungen zur Sicherheit vorliegen.

Prajmalin sollte in der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation angewendet werden, d.h. wenn der Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko gegenüber dem Fetus überwiegt.

Obwohl Prajmalin bereits bei Kindern eingesetzt wurde, ist eine risikofreie Anwendung nicht ausreichend gesichert.

Nach Behandlungsbeginn ist eine Kontrolle der Bilirubinwerte und der Transaminasen nach der ersten und dritten Behandlungswoche erforderlich, um das Auftreten von Leberfunktionsstörungen zu vermeiden.

Während der Behandlung sollten in regelmäßigen Abständen kardiologische Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden (z.B. in Abständen von einem Monat mit Standard EKG bzw. 3 Monaten mit Langzeit EKG). Bei Verschlechterung einzelner Parameter sollte eine Therapieüberprüfung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung“).

Kontrollen des Blutbildes sind in regelmäßigen Abständen (alle 3 bis 6 Monate) angezeigt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollten nur mit Vorsicht einer Behandlung unterzogen werden. Bei der Einstellung der Patienten mit mäßiggrader Niereninsuffizienz (Kreatinin - Clearance 30 – 60 ml/min) sollte die Dosis auf die Hälfte der Standarddosierung reduziert und das Auftreten von Nebenwirkungen sorgfältig beobachtet werden. In der Erhaltungstherapie ist die Dosis soweit zu reduzieren, dass die Erhaltungsdosis für die klinische Wirksamkeit ausreicht. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin - Clearance unter 30 ml/min) sollte Neo-

Gilurytmal® nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Für Patienten mit Zeichen einer Leberinsuffizienz ist eine Langzeittherapie mit Neo-Gilurytmal® nicht geeignet.

Neo-Gilurytmal® kann bei Patienten mit Polymorphismus für CYP 450 2D6 zu erhöhten Plasmaspiegeln führen. Da bei etwa 7 – 8 % der Bevölkerung ein genetischer Polymorphismus für CYP 450 2D6 vorliegt, ist das Auftreten von Nebenwirkungen bei der Doseinstellung sorgfältig zu beobachten. Wenn bei niedrigen Standarddosierungen bereits Nebenwirkungen auftreten, ist ein genetischer Polymorphismus in Betracht zu ziehen.

Eine manifeste Herzinsuffizienz muss vor der Behandlung mit Neo-Gilurytmal® kompensiert werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

a) andere antiarrhythmisch wirkende Arzneimittel:

Bei Kombination von Prajmalin mit anderen Antiarrhythmika, mit Beta-Rezeptorenblockern oder Calciumantagonisten muss mit einer additiven hemmenden Wirkung auf die AV-Überleitung, die intraventrikuläre Erregungsleitung und die Kontraktionskraft gerechnet werden.

Eine Kombination von Prajmalin mit anderen Antiarrhythmika der Klasse I sollte wegen der Gefahr des Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen unterbleiben.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Prajmalin und Chinidin kommt es zur Erhöhung der Plasmakonzentration von Prajmalin und erhöhter Wirkung auf das His-Purkinje-System.

Prajmalin verstärkt dosisabhängig glykosidbedingte Erregungsleitungsstörungen.

Prajmalin führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von Verapamil.

b) sonstige Wechselwirkungen:

Prajmalin wird durch das Cytochrom P450 Isoenzym CYP 2D6 metabolisiert und inhibiert dieses. Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen zwischen Prajmalin und anderen Substanzen, die durch CYP 2D6 metabolisiert werden oder dieses inhibieren, sind möglich, ihre Häufigkeit ist jedoch nicht bekannt.

Die Häufigkeit von langanhaltenden Cholestasen nimmt bei gleichzeitiger Behandlung mit Hormonen (orale Kontrazeptiva), Sulfonamiden (z.B. Sulfonamid-Antibiotika, orale Antidiabetika), Salicylaten und Diazepam zu.

Die gleichzeitige Gabe von enzyminduzierenden Substanzen (wie z.B. Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) führt zur Beschleunigung des Abbaus von Prajmalin in der Leber und damit zur erheblichen Verminderung der Plasmakonzentration von Prajmalin.

Eine Verlängerung des QT-Intervalles bei gleichzeitiger Einnahme von Adenosin ist möglich.

Eine gleichzeitige Verabreichung von Medikamenten, die zu einer Verlängerung der QTc - Zeit führen, sollte wegen eines möglichen Auftretens lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen (Torsade-de-Pointes-Tachykardien) vermieden werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Prajmalin bei schwangeren Frauen vor. Prajmalin darf daher in der Schwangerschaft nur in Notfällen angewendet werden.

Daten zum Übertritt von Prajmalin in die Muttermilch liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Prajmaliumbitartrat kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigen, besonders bei Behandlungsbeginn, Präparatewechsel sowie im Zusammenhang mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Sehr selten: Blutbildveränderungen (Leukopenien, Thrombozytopenien), die auf einen allergischen Mechanismus zurückgeführt werden.

Erkrankungen des Immunsystems

- Es gibt Hinweise auf immunologische Veränderungen wie Hauterscheinungen, Arthralgien, Glomerulonephritis bis zur Niereninsuffizienz, Hämolyse, Eosinophilie, Knochenmarkdepression bis zur aplastischen Anämie, Anstieg von IgE, IgG und IgM sowie antimitochondriale und antinukleäre Antikörper.

Psychiatrische Erkrankungen

- Verwirrtheit, Ruhelosigkeit, Desorientierung

Augenerkrankungen

- In sehr seltenen Fällen Sehstörungen in Form von Doppelbildern oder Schleiern vor den Augen. Es handelt sich hierbei um eine Beeinflussung der Augenmuskulatur. Diese Nebenwirkung ist dosisabhängig und bildet sich bei Verminderung der Dosis umgehend voll zurück.

Herzkrankungen

- Sehr selten: Auslösung bzw. Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, bedingt durch eine negativ inotrope und vasokonstriktorische Wirkung von Prajmalin; Auslösung oder Verstärkung von Herzrhythmusstörungen (proarrhythmischer Effekt), in Form von atrialen Tachykardien und Vorhofflimmern, ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern,

Torsade de Pointes bis hin zum Herzstillstand; bedrohlicher Anstieg der Kammerfrequenz bei Vorliegen von Vorhofflimmern bzw. –flattern; Sinusbradykardie; sinuatriale Blockierungen; AV-Blockierungen verschiedener Grade; Asystolie; proarrhythmische Wirkungen in Form von Veränderungen oder Verstärkungen der Herzrhythmusstörungen, die zu einer starken Beeinträchtigung der Herztätigkeit mit der möglichen Folge des Herzstillstandes führen können.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

- Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit, Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen

- Gelegentlich: intrahepatische Cholestasen, die sich nach Absetzen der Medikation spontan zurückbilden. Die Behandlung muss sofort unterbrochen werden, wenn in der 2. bis 4. Woche nach Beginn der Behandlung eines oder mehrere der folgenden Symptome auftreten: Fieber, Juckreiz, Gelbfärbung der Augen, brauner Urin, heller Stuhl, wobei die Fieberzacke einige Tage vor den anderen Symptomen auftreten kann. Eine medikamentöse therapeutische Beeinflussung der intrahepatischen Cholestase ist nicht möglich.
- Selten: in den ersten Wochen asymptomatischer passagerer Transaminasenanstieg bis zum dreifachen Normwert
- In Einzelfällen: Leberzellschäden, Hepatitis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Selten: Hitzegefühl oder Kopfschmerzen

Untersuchungen

- Kontrollen des Blutbildes sind in regelmäßigen Abständen (alle 3 bis 6 Monate) angezeigt.
- Bei Auftreten klinischer Symptome, die auf eine Cholestase hinweisen (Ikterus, Pruritus, Gelbfärbung der Augen, braun gefärbter Urin, heller Stuhl), werden die Bestimmung von Bilirubin und die Serumaktivitätsmessung der Leberenzyme empfohlen. Erhöhte Werte für die Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), alkalische Phosphatase (AP) und Leucin-Amino-Peptidase (LAP) finden sich als Zeichen einer Cholestase, die Transaminasen GOT und GPT können erhöht sein. Die Behandlung muss sofort unterbrochen werden. Bei Auftreten einer Hepatitis muss die Behandlung ebenfalls sofort unterbrochen werden.
- Während der Behandlung sollten in regelmäßigen Abständen kardiologische Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden (z.B. in Abständen von einem Monat mit Standard EKG bzw. 3 Monaten mit Langzeit EKG). Bei Verschlechterung einzelner Parameter sollte eine Therapieüberprüfung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung“).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Latenzzeit: 50-90 Minuten (symptomfrei)

Toxische Dosen:

Leichte Intoxikation ab 2 mg/kg (= 7 Tbl. beim Erwachsenen)
 Schwere Intoxikation ab 3 mg/kg (= 10 Tbl. beim Erwachsenen)
 Lebensbedrohliche Intoxikation ab 5 mg/kg (= 17 Tbl. beim Erwachsenen)

Symptome:

Verminderung der Depolarisationsgeschwindigkeit und kardiodepressive Wirkung können zu zahlreichen kardiovaskulären Störungen führen:

- Hypotension, kardiogener Schock, Lungenödem, Oligurie bis Anurie
- Bradykardie, Erregungsleitungsstörungen: QRS-Verbreiterung, intraventrikulärer Block, totaler AV-Block, Asystolie
- Aggravation von tachykarden Herzrhythmusstörungen (z.B. auch Torsade de Pointes) bis zum Kammerflimmern.

Nach Mehrfachgabe von Neo-Gilurytmal® können bei defizienten Metabolisierern mit genetischem Polymorphismus vom Typ CYP450 2D6 deutlich höhere Plasmaspiegel aufgebaut werden. Insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer schweren Niereninsuffizienz ist daher das Risiko einer lebensbedrohlichen Intoxikation nicht auszuschließen. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin - Clearance unter 30 ml/min) sollten nicht mit Neo-Gilurytmal® behandelt werden (siehe Kontraindikationen).

Hinsichtlich der Kombination mit anderen Antiarrhythmika siehe Abschnitt 4.5

„Wechselwirkungen“.

Therapie von Vergiftungen:

Bei Überdosierung steht die möglichst frühzeitige Entfernung von Neo-Gilurytmal® durch Magenspülung nach vorheriger Gabe von Aktivkohle an erster Stelle. Das Anlegen eines temporären Schrittmachers ist als begleitende Maßnahme zu erwägen, weil die Magenspülung von einer Bradykardie als Folge der vagalen Stimulation begleitet sein kann. Die weitere Behandlung sollte sich an der klinischen Symptomatik orientieren und kann im Einzelfall Hämoperfusion, forcierte Diurese und weitere intensivmedizinische Maßnahmen wie Defibrillation und künstliche Beatmung erfordern. Im Falle einer Tachykardie empfiehlt sich die Infusion von Natriumionen (20 – 80 ml einer 1-molaren Lösung in 2 -3 Minuten), im Falle einer Bradyarrhythmie die langsame i.v.-Applikation von Orciprenalin, eventuell auch eine temporäre Schrittmacherstimulation. Zur Kreislaufunterstützung kann Dopamin (2 – 10 µg/kg KG/min) angezeigt sein.

Als lebenserhaltende Maßnahme kann bei Herzstillstand ein kardiopulmonaler Bypass angezeigt sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prajmaliumbitartrat/Antiarrhythmikum,

ATC-Code: C01B A08

Prajmaliumbitartrat hemmt am Herzmuskel den schnellen Natriumeinstrom der Erregung und reduziert dadurch die Depolarisationsgeschwindigkeit während der Phase 0 des Aktionspotentials. Entsprechend wird die Erregungsleitungsgeschwindigkeit im Vorhof und der Kammer vermindert. Die Aktionspotentialdauer und die Refraktärzeit werden im Vorhof- und der Kammermuskulatur verlängert.

Prajmaliumbitartrat verlangsamt in den Purkinje-Zellen die diastolische Depolarisation (Phase IV des Aktionspotentials) und verhindert dadurch das Auftreten von Spontanerregungen.

Prajmalin gehört zur Gruppe Ia der Antiarrhythmika (nach Vaughan-Williams). Bereits bei Anwendung therapeutischer Dosen kann im EKG eine Zunahme der PQ-Zeit, der QRS-Dauer und QT-Zeit als Ausdruck der Hemmung der Erregungsleitung auftreten. Diese Hemmung ist im His-Purkinje-System (HV-Zeit) besonders stark ausgeprägt. Prajmalin besitzt am Herzmuskel eine negativ inotrope Wirkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Prajmaliumbitartrat ist das weinsaure Salz (Hydrogentartrat) des N-(Propyl)-ajmalin. Prajmaliumbitartrat wird nach oraler Verabreichung nahezu vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 78 %. Maximale Serumkonzentrationen werden bei einmaliger Verabreichung nach 60-90 Minuten erreicht. Der therapeutische Plasmaspiegelbereich liegt zwischen ca. 50 ng/ml und ca. 300 ng/ml.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 4-7 Stunden, das Verteilungsvolumen ca. 2 l/kg KG. Die totale Clearance liegt bei 5 ml/min. Es wurde eine in-vitro-Plasmaproteinbindung von ca. 60 % im therapeutischen Bereich festgestellt. Die in einer neueren Untersuchung gemessene ex-vivo-Serumproteinbindung beträgt 89 %.

Die Ausscheidung von Prajmaliumbitartrat und seiner Metabolite erfolgt zu etwa einem Drittel durch die Nieren, und zu zwei Dritteln biliär nach Metabolisierung durch die Leber. Auf Grund der Verstoffwechslung erscheinen nur etwa 5 % der unveränderten Substanz im Urin. Die Halbwertszeit des nicht metabolisierten Prajmalin beträgt 4 – 6 Stunden, die der Metabolite bis zu 30 Stunden.

Es gibt Hinweise, dass die Serumkonzentration bei Leberinsuffizienz erhöht wird.

Bei leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance zwischen 22 und 45 ml/min) fanden sich deutlich erhöhte Plasmakonzentrationen, so dass bei Niereninsuffizienz mit einer eingeschränkten Elimination zu rechnen ist.

Aufgrund einer genetisch bedingten Einschränkung der Metabolisierung von Prajmalin kann die Eliminationshalbwertszeit erheblich verlängert sein. Das Auftreten eines genetischen Polymorphismus vom Typ CYP450 2D6 wird in der Bevölkerung auf 7 – 8 % geschätzt. Diese Patienten sind durch eine erheblich höhere Plasmakonzentration, eine verlängerte Halbwertszeit, eine reduzierte Clearance und eine erhöhte renale Ausscheidung, insbesondere auch der unveränderten Substanz charakterisiert. Bei defizienten Metabolisierern und gleichzeitigem Vorliegen einer schweren Niereninsuffizienz kann die Halbwertszeit um den Faktor 4 bis 6 auf ca. 2 Tage verlängert sein.

Vor Beginn einer Langzeittherapie ist eine Geno- bzw. Phänotypisierung vorzunehmen, um eine Defizienz des CYP 450 2D6-Systems auszuschließen. Hierauf kann bei einer kurzfristigen stationären Behandlung unter Monitorkontrolle und wiederholten EKG-Kontrollen verzichtet werden.

Sichere Daten über Plazentagängigkeit oder Übertritt von Prajmalin in die Muttermilch liegen nicht vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD₅₀-Werte lagen für die Ratte bei 54 mg/kg bei Verabreichung per os und 3,4 mg/kg bei i.v.-Applikation (1 mg/kg/min) und für die Maus bei 43 mg/kg (per os) und bei 1,7 mg/kg bei i.v.-Gabe (1 mg/kg/min).

Die LD₁₀₀ lag für Meerschweinchen nach i.v.-Injektion bei 3,3-8,9 mg/kg und für Hunde bei 14-20 mg/kg bei oraler Gabe.

Chronische Toxizität

Im subchronischen und chronischen Versuch erhielten Ratten und Hunde Prajmalin oral über einen Zeitraum bis zu 12 Monaten. Der Einjahrestoxizitätsuntersuchung ausgesetzt waren 16 Beagle-Hunde, die in 4 Gruppen unterteilt waren. Die erste Gruppe erhielt Placebo, die anderen drei Gruppen erhielten Tagesdosen von 1 mg/kg, 3 mg/kg bzw. 6 mg/kg Prajmalin. Die höchste Dosis wurde auf 2 Applikationen täglich verteilt.

Die Tiere wurden fortlaufend kontrolliert. Es ergaben sich keine Hinweise auf toxische Wirkungen.

Mutagenes, tumorerzeugendes Potential und Reproduktionstoxizität

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Prajmalin liegen nicht vor.

Es liegen 3 Untersuchungen mit Prajmalium zur Mutagenität sowie zur Reproduktionstoxizität an Ratten (2 Studien) und Kaninchen (1 Studie) vor.

Die verabreichten Dosierungen variierten dabei zwischen 1 – 12 mg /kg/ Tag.

Bei den verabreichten Dosen von 1 - 4 mg/kg in Ratten (entspricht der 2- 8fachen Dosierung für den Menschen) und 1mg/kg in Kaninchen (entspricht der 2fachen Dosierung für Menschen) wurden weder Fertilitätsstörungen noch mutagene, embryotoxische oder teratogene Effekte beobachtet.

Bei den toxischen Dosierungen, d.h. 12 mg/kg in Ratten und 5 mg/kg in Kaninchen zeigten sich embryotoxische Wirkungen in Form einer signifikanten Reduktion der Wurfgröße, eines verringerten Körpergewichtes, eines leichten Anstieges beim degenerativem Verformungsindex und einer Reduzierung des fetalen und planzentralen Gewichtes in Kaninchen. Hinweise zu maternaler Toxizität wurden nicht berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstige Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat, Maisstärke, Poly[butylmethacrylat-co-(2-dimethylaminoethyl)=methacrylat-co-methylmethacrylat] (1:2:1), Povidon, Talkum, Titandioxid, Indigocarmin E 132.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht zutreffend.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit:

- 50 Filmtabletten
- 100 Filmtabletten

Klinikpackung (AP) mit:

- 500 (10x50) Filmtabletten

Unverkäufliches Muster mit:

- 50 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene (PV)
Tel.: 0039 0382 422008
Telefax: 0039 0382 525845
e-mail: servizioclienti@teofarma.it

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6118173.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.12.1972 / 20.12.2005

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig