

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Vergentan[®], 50 mg Tabletten
 Vergentan[®], 50 mg/2 ml Injektionslösung
 Wirkstoff: Alizapridhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tabletten:

1 Tablette enthält 55,8 mg Alizapridhydrochlorid (entsprechend 50 mg Alizaprid).

Dieses Arzneimittel enthält 147,6 mg Lactose-Monohydrat (s. auch Abschnitt 4.4).

Injektionslösung:

1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 55,8 mg Alizapridhydrochlorid (entsprechend 50 mg Alizaprid).

Dieses Arzneimittel enthält 5 mg Natrium (s. auch Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette: weiße, runde Tablette mit Bruchrinne auf der einen und dem Aufdruck AZP 50 auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Injektionslösung: klare, farblose Lösung in einer Klarglasampulle.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Vorbeugung bzw. Behandlung von

- Erbrechen, Übelkeit und Brechreiz im Zusammenhang mit der Zytostatikatherapie.
- Strahlentherapie nach Röntgen-, Telekobalt- oder Betatronbestrahlung.

Ferner wird Vergentan Injektionslösung zur Behandlung des prä- und postoperativen Erbrechens eingesetzt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vergentan, Tabletten:

Die übliche Dosierung beträgt 150–300 mg Alizaprid (entsprechend 3–6 Tabletten) täglich.

Als Begleitmedikation bei der Zytostatikabehandlung empfiehlt sich die Verabreichung von 3 Tabletten Vergentan (entsprechend 150 mg Alizaprid) ca. 30 Minuten vor und 3 Tabletten Vergentan (entsprechend 150 mg Alizaprid) 30 Minuten nach der Zytostatikagabe. An den folgenden Tagen genügt in den meisten Fällen eine Dosierung von 3-mal 1 Tablette Vergentan täglich (entsprechend 150 mg Alizaprid/Tag).

Die Therapie ist in den entsprechenden Intervallen der Zytostatikagabe zu wiederholen.

Vergentan, Injektionslösung:

Die übliche Dosierung beträgt 2–8 ml Injektionslösung täglich (entsprechend 50–200 mg Alizaprid) i. v. oder i. m.

Als Begleitmedikation bei der Zytostatikabehandlung empfiehlt es sich, 4 ml Vergentan Injektionslösung (2 Ampullen, entsprechend

100 mg Alizaprid) i. v. oder i. m. vor und 4 ml Vergentan Injektionslösung (2 Ampullen, entsprechend 100 mg Alizaprid) i. v. oder i. m. ca. 4 Stunden nach Applikation des Zytostatikums zu injizieren.

Die antiemetische Therapie ist in den entsprechenden Intervallen der Zytostatikatherapiezyklen zu wiederholen.

Bei der Therapie des Strahlentherapeuten werden 3-mal täglich 2 ml Vergentan Injektionslösung (3 × 1 Ampulle, entsprechend 150 mg Alizaprid/Tag) injiziert.

Bei der Behandlung des präoperativen Erbrechens reicht die Injektion von 2 ml Vergentan Injektionslösung (1 Ampulle, entsprechend 50 mg Alizaprid), bei der Behandlung des postoperativen Erbrechens die Injektion von 3-mal täglich 2 ml Vergentan Injektionslösung (3 × 1 Ampulle, entsprechend 150 mg Alizaprid/Tag).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 50 ml/min
 = 50 % der normalen Tagesdosis,
 weniger als 10 ml/min
 = 25 % der normalen Tagesdosis.

Dauer der Anwendung

Die Anwendungsdauer von Vergentan Tabletten beträgt 4–7 Tage. Vergentan Injektionslösung ist nur für eine kurze Anwendungsdauer von einigen Tagen gedacht.

4.3 Gegenanzeigen

- Vergentan darf nicht angewendet werden
- bei Überempfindlichkeit gegen Alizapridhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
 - bei anamnestisch bekanntem oder Verdacht auf ein Phäochromozytom, bei diesen Patienten sind Zwischenfälle unter der Anwendung von Dopaminantagonisten, einschließlich einiger Benzamide, berichtet worden,
 - bei prolaktinabhängigen Tumoren wie Mammatumoren,
 - bei anamnestisch bekanntem Auftreten von Spätdyskinesien im Zusammenhang mit einer Behandlung mit einem Neuroleptikum,
 - bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Levodopa und anderen Dopaminagonisten (s. auch Abschnitt 4.5),
 - bei Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren,
 - während der Schwangerschaft (s. Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Vergentan bei Patienten mit einer Epilepsie wird nicht empfohlen. Sollte dennoch bei Patienten mit einer Epilepsie oder beim Vorhandensein von Faktoren, die das Entstehen epileptischer Anfälle begünstigen können, eine Behandlung mit Vergentan erforderlich sein, dann muss eine engmaschige Überwachung erfolgen, da Benzamide die epileptische Reizschwelle herabsetzen können.

Wie auch bei anderen Neuroleptika kann es unter der Behandlung mit Alizaprid zu einem malignen neuroleptischen Syndrom kom-

men. Dieses ist durch hohes Fieber, neurovegetative Störungen, Muskelsteifigkeit, CPK-Erhöhung, Bewusstseinsminderung charakterisiert und kann zu einem lebensbedrohlichen Zustand führen. Deshalb soll bei hohem Fieber oder einem der anderen Symptome das Vorliegen eines malignen neuroleptischen Syndroms sorgfältig abgeklärt werden. Die Behandlung mit Vergentan muss unverzüglich beendet werden, wenn das Vorliegen dieses Syndroms vermutet wird (s. auch Abschnitt 4.8).

Die Dauer der Anwendung sollte 1 Woche nicht überschreiten (s. Abschnitt 4.2).

Es wird empfohlen, die Dosis von Vergentan bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu verringern (s. auch Abschnitt 4.2).

Der gleichzeitige Genuss von alkoholischen Getränken soll vermieden werden (s. auch Abschnitt 4.5).

Vergentan Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Vergentan Tabletten nicht einnehmen.

Vergentan Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

Die gleichzeitige Gabe von Vergentan und Dopaminagonisten (z. B. Levodopa, Amantadin, Apomorphin, Bromocriptin, Cabergolin, Entacapon, Lisurid, Pergolid, Piribedil, Pramipexol, Quinagolid, Ropinirol) ist wegen der gegenseitigen antagonistischen Wirkung kontraindiziert. Wenn die Einnahme von einem der o. g. genannten Stoffe erforderlich ist, sollte ein Antiemetikum ohne extrapyramidale Wirkungen angewendet werden.

Nicht empfohlene Kombinationen

Alkohol verstärkt die sedierende Wirkung von Vergentan. Herabgesetzte Aufmerksamkeit kann zur Gefährdung im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen führen. Der Genuss von alkoholischen Getränken sowie die Einnahme von Alkohol enthaltenden Zubereitungen soll daher während der Anwendung von Vergentan vermieden werden.

Besonders zu berücksichtigende Kombinationen

Die sedierende Wirkung von Vergentan und von Arzneimitteln, die dämpfend auf das ZNS wirken, wird bei gleichzeitiger Verabreichung verstärkt. Hierzu gehören Morphinderivate in der Behandlung von Schmerzen, Husten und in der Substitutionstherapie, Hypnotika, sedierend wirkende H₁-Antihistaminika und Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin), Benzodiazepine, Barbiturate, andere Anxiolytika, Baclofen, Thalidomid sowie zentral wirksame antihypertensive Mittel wie Clonidin und analoge Substanzen. Die verminderte Aufmerksamkeit kann die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen gefährlich beeinträchtigen.

Die Wirkung von Phenothiazinen, wie z. B. Chlorpromazin, Fluphenazin oder Thioridazin, kann durch Vergentan verstärkt werden. Neuroleptika bewirken generell eine gegenseitige Wirkungsverstärkung.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Dexamethason können extrapyramidalmotorische Störungen vermehrt auftreten.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Antihypertensiva werden durch gegenseitige Wirkungsverstärkung der blutdrucksenkende Effekt verstärkt sowie das Risiko orthostatischer Hypotension erhöht.

Anticholinergika, wie z. B. Atropin oder Papaverin, können die Wirkung von Vergentan abschwächen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte Alizaprid keine teratogenen Wirkungen, es traten jedoch Fertilitätsstörungen und fetotoxische Effekte auf (siehe auch Abschnitt 5.3). Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Vergentan bei Schwangeren vor. Daher darf Vergentan in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Alizaprid in die Muttermilch übergeht, deshalb soll während der Behandlung mit Vergentan nicht gestillt werden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Schläfrigkeit auslösen und das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder beim Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Die folgenden Nebenwirkungen sind dosisabhängig beobachtet worden, insbesondere bei Verabreichung hoher Dosen. Da auf Grundlage der verfügbaren Daten die Häufigkeiten der folgenden Nebenwirkungen nicht abschätzbar sind, werden sie als „Nicht bekannt“ bewertet.

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie.

Endokrine Erkrankungen

Galaktorrhö, Gynäkomastie, Hyperprolaktinämie, Zyklusstörungen, wie z. B. Amenorrhö.

Erkrankungen des Nervensystems

Extrapyramidalmotorische Störungen wie akute Dystonie und Dyskinesie (Frühdyskinesien; diese äußern sich in Form von Gesichtsspasmen, unwillkürlichen Bewegungen und Torticollis), Parkinsonismus und Akathisie, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen selbst nach der ersten Verabreichung. Diese Symptome bilden sich im Allgemeinen von allein zurück und verschwinden komplett nach Absetzen von Alizaprid.

Nach einer längeren Behandlungsdauer ist das Auftreten von Spätdyskinesien, die durch rhythmische unwillkürliche Bewegungen vornehmlich der Zunge und/oder der Gesichtsmuskulatur gekennzeichnet sind, nicht auszuschließen. Als Gegenmittel sollen Antiparkinsonmittel nicht eingesetzt werden, da sie unwirksam sind oder die Symptome verstärken können.

Unter der Behandlung mit Neuroleptika kann es zu einem malignen neuroleptischen Syndrom kommen (s. auch Abschnitt 4.4).

Nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe von Alizaprid kann es zum Auftreten von Krämpfen kommen.

Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit.

Gefäßerkrankungen

Orthostatische Hypotension.

Nach intravenöser Applikation wurde von, schnell vorübergehendem Auftreten einer vasomotorisch bedingten Errötung der Haut (vermehrte Schweißbildung und/oder ein brennendes Gefühl auf der Haut) berichtet. Der Patient soll von der vorübergehenden Natur dieser Erscheinung unterrichtet werden, die keine besondere Behandlung erfordert.

Nach intravenöser Gabe hoher Dosen von Alizaprid, im Rahmen einer Chemotherapie, kann es zum Auftreten einer schweren Hypotonie kommen.

Nach rascher intravenöser Injektion kann es zu einer Blutdrucksenkung kommen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Durchfall, Mundtrockenheit.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Schweißausbrüche.

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

a) Symptome der Intoxikation
Extrapyramidalmotorische Störungen, Somnolenz sowie Blutdrucksenkung können im Rahmen einer Überdosierung auftreten.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Extrapyramidalmotorische Störungen sind nicht ausschließlich Zeichen einer Überdosierung. Sie können bei Kindern (bei akzidenteller Überdosierung, siehe 4.3 Kontraindikation bei Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren) mit Benzodiazepinen und bei Erwachsenen mit Benzodiazepinen und/oder mit gegen Parkinson wirksamen Anticholinergika (z. B. Biperiden) behandelt werden. Blutdrucksenkungen müssen nur in ganz seltenen Fällen (z. B. mit Etilefrin) korrigiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prokinetikum

ATC-Code: A03FA05

Vergentan ist ein potentes und gut steuerbares Antiemetikum. Die antiemetische Wirkung beruht auf einer Blockade dopaminergischer Rezeptoren im Brechzentrum des verlängerten Rückenmarks. Durch die Anwendung emetisch hochpotenter Chemotherapeutika treten Nebenwirkungen wie Erbrechen bis zu einem lebensbedrohlichen Ausmaß auf, oder Erbrechen und Übelkeit führen zum Verlust der Patientenakzeptanz für die Chemotherapie. Durch die vorbeugende Gabe von Alizaprid werden Erbrechen und Übelkeit häufig vermindert oder zumindest in ihrer Dauer und Intensität stark abgeschwächt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alizaprid wird nur in geringem Umfang metabolisiert. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Nieren und zu einem geringeren Teil über die Fäzes.

Die maximale Plasmakonzentration von Alizaprid – sowohl nach i.m. Applikation als auch nach oraler Gabe – wird nach etwa 45–60 Minuten erreicht.

Die Pharmakokinetik ist linear. Die Bioverfügbarkeit ($AUC_{0-\infty}$) zeigt keine dosisintervallabhängigen signifikanten Unterschiede. Die Abnahme der Plasmakonzentration ist bi-exponentiell mit einer Halbwertszeit von $t_{1/2\alpha} = 8,33 \pm 2,47$ Minuten und einer $t_{1/2\beta} = 2,8 \pm 0,7$ Stunden.

Das Verteilungsvolumen beträgt $3,4 \pm 0,8$ l/kg, die totale Körperclearance liegt bei $15,05 \pm 6,36$ ml/min/kg. Die Plasmaproteinbindung von Alizaprid beträgt 75%. Alizaprid ist dialysierbar. Die Dialyse-Clearance liegt bei 60 ± 42 ml/min.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Eigenschaften

Auf der Grundlage der Ergebnisse toxikologischer Untersuchungen zur akuten und chronischen Toxizität, Kanzerogenität und Mutagenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Men-

schen bei humantherapeutischen Dosen erkennen.

In Fertilitätsstudien führte Alizaprid bei weiblichen Ratten zu einer Beeinflussung des Östrogenzyklus und bei männlichen Ratten in höheren Dosen zu einer abgeschwächten Libido und verminderter Fertilität.

Alizaprid ist plazentagängig (Untersuchungen am trächtigen Kaninchen). Alizaprid zeigte keine teratogenen Wirkungen, es traten jedoch fetotoxische Effekte auf. Beim Kaninchen waren nach i. m. Gabe die Wurfgrößen vermindert, und es kam zu Ossifikationsverzögerungen bei den Feten. Eine verzögerte Ossifikation wurde auch bei Ratten- und Mäusefeten nach oraler Gabe hoher Dosen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tabletten:

Kartoffelstärke, Lactose-Monohydrat, Methylcellulose, Siliciumdioxid-Hydrat (Ph. Eur.), Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich].

Injektionslösung:

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vergentan, Tabletten: 3 Jahre.

Vergentan, Injektionslösung: 3 Jahre.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vergentan, Tabletten

PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit
20 Tabletten
50 Tabletten

Vergentan, Injektionslösung

Farblose 2 ml Typ-I-Glasampullen mit OPC (one point cut) Bruchsystem.
Packungen mit 6 Ampullen
Klinikpackungen mit 60 Ampullen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Vergentan, Tabletten: 694.00.01
Vergentan, Injektionslösung: 694.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Vergentan, Tabletten:
30.11.83/15.11.2010
Vergentan, Injektionslösung:
29.05.80/15.11.2010

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt