

Dipiperon 40 mg Tabletten

Stand: 03.2015-1

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dipiperon

40 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Pipamperondihydrochlorid

1 Tablette enthält 40 mg Pipamperon (entsprechend 48 mg Pipamperondihydrochlorid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Teilbare Tabletten.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Als schwach potentes Neuroleptikum bei

- Schlafstörungen, insbesondere bei geriatrischen Patienten
- psychomotorischen Erregungszuständen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die individuelle Dosierung wird vom behandelnden Arzt bestimmt. In jedem Fall sollte bei längerfristiger Therapie durch regelmäßige Dosisanpassungen die jeweils niedrigste erforderliche Dosis bestimmt werden.

Dipiperon kann mit oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene:

Zur Behandlung von Schlafstörungen ist in vielen Fällen eine geringe Dosis, z. B. 1 Tablette pro Tag (entsprechend 40 mg Pipamperon) ausreichend.

Ansonsten beträgt die empfohlene Anfangsdosis dreimal täglich 1 Tablette (entsprechend dreimal täglich 40 mg Pipamperon). Die Dosis kann – wenn erforderlich – auf bis zu dreimal täglich 3 Tabletten (entsprechend dreimal täglich 120 mg Pipamperon) gesteigert werden. Diese Dosis sollte nicht überschritten werden.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten wird empfohlen, die Behandlung mit niedrigeren Dosen, z. B. der Hälfte der initialen Erwachsenenosis, einschleichend zu beginnen und diese langsam bei regelmäßiger Blutdruckkontrolle zu steigern.

Die mittlere Dosis beträgt dreimal täglich 20 – 40 mg Pipamperon. Erforderlichenfalls sind auch höhere Dosierungen möglich.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:

Jugendliche unter 18 Jahren sollten, ähnlich

wie die älteren Patienten, reduzierte Dosen erhalten.

Kinder unter 14 Jahren erhalten in der Regel als Anfangsdosis 1 mg Pipamperon/kg Körpergewicht/Tag. Diese Dosis kann um 1 mg/kg Körpergewicht/Tag bis zur optimalen Dosierung gesteigert werden.

Im Allgemeinen ist eine Dosis von 2 – 4 mg/kg Körpergewicht/Tag ausreichend. Sollte bei dieser Dosierung die gewünschte Wirkung nicht erreicht werden können, kann die Dosis auf bis zu 6 mg/kg Körpergewicht/Tag gesteigert werden.

Die Tagesdosis sollte auf 3 Gaben verteilt werden.

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes der Tabletten sollte im unteren Dosierungsbereich Dipiperon, Sirup* verwendet werden.

* zzt nicht im Sortiment der kohlpharma

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Butyrophenone oder einen der sonstigen Bestandteile
- Zustände, die mit einer Dämpfung des zentralen Nervensystems einhergehen (z. B. Koma, akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika-, Psychopharmaka-Intoxikationen)
- Erkrankungen der Basalganglien, wie z. B. die Parkinson-Krankheit
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Plötzliche Todesfälle bei Patienten, die Antipsychotika erhielten

In seltenen Fällen wurde über plötzliche und ungeklärte Todesfälle bei psychiatrischen Patienten berichtet, die antipsychotische Arzneimittel, einschließlich Dipiperon, erhalten hatten. Ob ein Kausalzusammenhang besteht, ist unklar.

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pipamperon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen nur begrenzte Studien vor. Deshalb sollte Dipiperon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nur unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet 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 Risikohöherung ist nicht bekannt.

Aufgrund dieser Risiken ist im Einzelfall durch den behandelnden Arzt zu prüfen, ob Dipiperon, Tabletten zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenzerkrankungen zusammen hängen, angewendet werden soll.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten zerebrovaskulären 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 zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikohöherung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt. Dipiperon sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten/Pflegepersonal sollte(n) dazu angehalten werden, dass sie Anzeichen für ein mögliches zerebrovaskuläres Ereignis wie plötzliche Erschlaffung, Taubheit in Gesicht, Armen oder Beinen sowie Sprach- oder Sehstörungen unverzüglich an den behandelnden Arzt berichten sollen. Unverzüglich sind alle Behandlungsmöglichkeiten oder ein Abbruch der Therapie mit Dipiperon, Tabletten in Betracht zu ziehen.

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 Dipiperon identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Kardiovaskuläre Effekte

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist wegen der möglichen hypotensiven Effekte Vorsicht geboten.

Vorsicht ist außerdem erforderlich bei Patienten mit prolaktinabhängigen Tumoren.

Wie andere Neuroleptika kann auch Dipiperon das QT-Intervall im EKG verlängern (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist Vorsicht angebracht bei

- Hypotonie, Hypertonie, orthostatischer Dysregulation, Bradykardie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie,
- angeborenem langen QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien), und
- gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG

Dipiperon 40 mg Tabletten

Stand: 03.2015-1

verlängern oder eine Hypokaliämie hervorrufen können.

Malignes Neuroleptisches Syndrom

Wie bei anderen Antipsychotika wurde Dipiperon mit Fällen eines Malignen Neuroleptischen Syndroms (MNS) in Zusammenhang gebracht. Dabei handelt es sich um eine seltene, spezifische Reaktion, die durch Hyperthermie, generalisierte Muskelrigidität, vegetative Instabilität und Bewusstseinsstörungen charakterisiert ist. Hyperthermie tritt häufig als frühes Anzeichen dieses Syndroms auf. Im Falle eines Auftretens des Malignen Neuroleptischen Syndroms sollte die antipsychotische Therapie umgehend abgebrochen werden und eine unterstützende Therapie sowie eine sorgfältige Überwachung erfolgen.

Tardive Dyskinesie

Wie bei allen antipsychotischen Arzneimitteln können tardive Dyskinesien bei manchen Patienten unter Langzeittherapie oder nach Absetzen der Therapie auftreten. Das Syndrom ist hauptsächlich gekennzeichnet durch rhythmische, unfreiwillige Bewegungen von Zunge, Gesicht, Mund oder Kiefer. Die Symptome können fortbestehen und scheinen bei einigen Patienten irreversibel zu sein. Das Syndrom kann verschleiert werden, wenn die Therapie wieder aufgenommen wird, wenn die Dosierung erhöht oder wenn auf ein anderes Antipsychotikum umgestellt wird. Die Behandlung sollte umgehend beendet werden.

Extrapyramidale Symptome

Wie bei allen Neuroleptika können extrapyramidale Symptome wie Tremor, Rigidität, Hypersalivation, Bradykinese, Akathisie, akute Dystonie auftreten. Das Auftreten von extrapyramidalen Effekten ist proportional zur Dosis, aber variiert sehr von Patient zu Patient. Insbesondere ältere Patienten können sensibel sein. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten mit niedrigen Dosen, z. B. der Hälfte der initialen Erwachsenenendosis, einschleichend zu beginnen und diese langsam bei regelmäßiger Blutdruckkontrolle zu steigern (siehe Abschnitt 4.2). Eine Dosisreduktion, falls möglich, oder die Verabreichung anticholinergischer Medikation hilft bei der Kontrolle der Symptome.

Krampfanfälle/Konvulsionen

Wie andere Neuroleptika kann Pipamperon die Krampfschwelle senken. Eine bestehende Antiepileptika-Therapie ist gegebenenfalls entsprechend anzupassen.

Schwerwiegende immunologische Hautreaktionen

Von einer toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) und/oder dem Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) wurde in sehr seltenen Fällen berichtet.

Endokrine Effekte

Hormonale Effekte aller antipsychotischen neuroleptischen Arzneimittel schließen die Hyperprolaktinämie, die eine Galaktorrhö, Gynäkomastie und Oligo- oder Amenorrhö verursachen kann, mit ein.

Weitere Hinweise

Wie alle antipsychotischen Substanzen sollte Dipiperon bei einer bestehenden Depression nicht alleine gegeben werden. Es kann mit Antidepressiva kombiniert werden, um solche Zustände zu behandeln, bei denen eine Depression kombiniert mit einer Psychose auftritt.

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

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Dipiperon nicht einnehmen.

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. Insbesondere wird die Wirkung von Barbituraten oder Opiaten auf das Atemzentrum bei gleichzeitiger Anwendung von Pipamperon verstärkt.

Gleichzeitiger Alkoholgenuß verstärkt die Verminderung des Reaktionsvermögens.

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle des Gehirns herabsetzen, sollte vermieden werden.

Die Kombination mit Dopamin-Agonisten (z. B. Levodopa, Bromocriptin, Lisurid) vermindert deren Wirkung.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antihypertonika ist zu beachten, dass deren blutdrucksenkende Wirkung verstärkt werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Makrolid-Antibiotika, Malaria-Mittel, Antihistaminika, Antidepressiva) oder zu Hypokaliämie führen können (z. B. bestimmte Diuretika), ist zu vermeiden (s. auch Abschnitt 4.8).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Dipiperon ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da weder ausreichende Untersuchungen an trächtigen Tieren (siehe Abschnitt 5.3) noch Erfahrungen über die Sicherheit

der Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen vorliegen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte daher vor Behandlungsbeginn eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, und während der Behandlung mit Dipiperon sollte ein sicherer Konzeptionsschutz gewährleistet sein.

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

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.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien

Daten unverblindeter klinischer Studien – Unerwünschte Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Dipiperon (40 – 800 mg/Tag) wurde in zwei offenen klinischen Studien untersucht. In der ersten Studie waren die Indikationen Demenz oder eine psychiatrische Störung (Schizophrenie, manische Depression, Korsakoff-Syndrom, Melancholie). In der zweiten Studie waren die Indikationen psychiatrische Störungen (Schizophrenie, Erregung, Depression). Basierend auf Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten genannten Nebenwirkungen: Erkrankungen des Nervensystems: Somnolenz (22,5%) und Zahnradphänomen (11,3%).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: (≥1/10)

Häufig: (≥1/100 bis <1/100)

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)

Dipiperon 40 mg Tabletten

Stand: 03.2015-1

Nachstehend findet sich eine Auflistung der in klinischen Studien und nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen.

Nebenwirkungen nach Systemorgan- klasse und Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Nicht bekannt:</i> Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems <i>Nicht bekannt:</i> Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen <i>Nicht bekannt:</i> Hyperprolaktinämie (schließt Hyperprolaktinämie und erhöhte Prolaktinspiegel ein)
Psychiatrische Erkrankungen <i>Häufig:</i> Depression
Erkrankungen des Nervensystems <i>Sehr häufig:</i> Somnolenz Zahnradphänomen <i>Häufig:</i> Hypertonie Akathisie Oculogyrische Krise Opisthotonus Dyskinesie <i>Nicht bekannt:</i> Krämpfe (schließt Krämpfe und Grand-Mal- Anfall ein) Malignes Neurolepti- sches Syndrom Parkinsonismus Synkope Tardive Dyskinesie Tremor Kopfschmerz
Augenerkrankungen <i>Nicht bekannt:</i> Verschwommen sehen
Herzerkrankungen <i>Häufig:</i> Tachykardie <i>Nicht bekannt:</i> Kammerflimmern
Gefäßerkrankungen <i>Häufig:</i> Orthostatische Hypo- tension <i>Nicht bekannt:</i> Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums <i>Nicht bekannt:</i> Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts <i>Häufig:</i> Erbrechen <i>Nicht bekannt:</i> Übelkeit verminderter Appetit
Leber- und Gallenerkrankungen <i>Nicht bekannt:</i> Erhöhung der hepati- schen Enzyme Leberfunktionsstörungen cholestatische Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes <i>Häufig:</i> Urtikaria <i>Nicht bekannt:</i> Hautausschlag Toxische epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: muskuläre Spastizität

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Harnretention

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyn-
drom des Neugeborenen
(siehe Abschnitt 4.6)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Amenorrhö
Nicht bekannt: Galaktorrhö
Gynäkomastie (schließt
Gynäkomastie und
Brustanschwellung ein)
Oligomenorrhö
Priapismus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Gangstörungen
Asthenie
Nicht bekannt: Fatigue
Hypothermie
Ödeme (schließt Ödeme,
Gesichtsödeme und
periphere Ödeme ein)
Fieber

Es wurde im Zusammenhang mit Antipsy-
chotika selten über kardiale Effekte wie
Verlängerung des QT-Intervalls im EKG,
Torsades de pointes, ventrikuläre Arrhyth-
mien einschließlich Kammerflimmern, ven-
trikulärer Tachykardie und Herzstillstand, be-
richtet. Weiter traten ungeklärte plötzliche
Todesfälle auf.

Es wurde im Zusammenhang mit Antipsy-
chotika sehr selten über Fälle von Hypona-
triämie und dem Syndrom der inadäquaten
ADH-Sekretion (SIADH) berichtet.

Es wurde im Zusammenhang mit Antipsy-
chotika über Fälle von Hyperhidrosis und
Hypersalivation berichtet.

Es wurde im Zusammenhang mit Antipsy-
chotika über Fälle von venösen Thromboem-
bolien, einschließlich Fälle von pulmonalen
Embolien und tiefer Venenthrombosen, be-
richtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

4.9 Überdosierung

*Anzeichen und Symptome einer Überdosi-
erung*

Nach einer Überdosierung wurden uner-
wünschte Nebenwirkungen wie extrapyra-
midale Symptome, Erregungszustände bis
zu Krampfanfällen, Hypotonie, Tachykardie,
Somnolenz, Kraftlosigkeit, Erbrechen und
Müdigkeit, die bekanntlich auch bei norma-
ler Dosierung auftreten, berichtet.

Im Falle einer Überdosierung wurden zusätz-
liche Reaktionen berichtet, wie Herzkreislauf-

stillstand, Torsades de Pointes, respiratori-
sches Versagen, Koma, Gehirnödem, Anoxie,
zerebrale Ischämie, Azidose, paralytischer
Darmverschluss, Übelkeit, Durchfall, Aggres-
sionszustände, Desorientiertheit, Blässe,
Unwohlsein, Miosis und anomale gastroin-
testinale Geräusche.

Im Rahmen von Überdosierung wurde über
Todesfälle berichtet.

Behandlung der Überdosierung

Bei einer massiven Überdosierung können
folgende Maßnahmen zur Anwendung
kommen: Magenspülung und die Gabe von
Aktivkohle. Es gibt kein spezifisches Antidot.
Empfohlene supportive und symptomati-
sche Maßnahmen schließen die Freihaltung
der Atemwege und im Bedarfsfall die assis-
tierte künstliche Beatmung ein. Wegen des
Risikos der QT-Intervallverlängerung sollte
unter konstanter Überwachung ein EKG-Mo-
nitoring durchgeführt werden. Hypotension
und Kreislaufstillstand können mit Infusion
von Flüssigkeit, Plasma oder Albumin sowie
von Katecholaminen wie Dopamin oder Do-
butamin aufgefangen werden. Extrapyra-
midale Symptome sollten mit Anticholinergika
(Biperiden) behandelt werden. Bei schweren
anticholinergen Symptomen und Bewusstlo-
sigkeit kann Physostigminsäure versucht
werden (EKG-Kontrolle!).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Neurolep-
tikum

ATC-Code: N05AD05

Pipamperon ist ein schwach potentes Neuro-
leptikum aus der Klasse der Butyrophenone.
Eine Blockade von Dopaminrezeptoren in
verschiedenen Bahnsystemen des zentra-
len Nervensystems wird für die Wirkung der
Neuroleptika verantwortlich gemacht. Das
Rezeptorbindungsprofil von Dipiperon zeigt
eine 15-fach höhere Affinität zu den D₄-Re-
zeptoren als zu den D₂-Rezeptoren. Daneben
besteht eine hohe Affinität zu serotonergen
(5-HT₂) Rezeptoren.

Das klinische Wirkprofil von Pipamperon ist
charakterisiert durch sedativ-hypnotische,
erregungsdämpfende Eigenschaften. Die anti-
psychotische Potenz reicht im Allgemeinen zur
Behandlung produktiver Symptome nicht aus.

Pipamperon ist durch seine weitgehend
fehlende anticholinerge und gering ausge-
prägte extrapyramidale-motorische Wirkung
relativ gut verträglich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Datenlage zu den pharmakokinetischen
Eigenschaften von Pipamperon ist lückenhaft.

Resorption

Pipamperon wird schnell aus dem Gastroin-

Dipiperon 40 mg Tabletten

Stand: 03.2015-1

testinaltrakt resorbiert. Nach der Einnahme einer 40-mg-Tablette wird die maximale Plasmakonzentration von 47,4 ng/ml nach 1,8 Stunden erreicht.

Verteilung

Die menschliche Plasmaprotein-Bindungs-kapazität von Pipamperon ist gering und beträgt ca. 36%.

Metabolisierung

Pipamperon wird hauptsächlich durch oxidative N-Dealkylierung, Piperidin-Oxidation und Keton-Reduktion metabolisiert. Im Plasma können keine Metaboliten von Pipamperon nachgewiesen werden.

Elimination

Es wird von einer Halbwertszeit von 17 bis 22 Stunden bei gesunden Probanden und älteren Individuen berichtet. Pipamperon wird vorwiegend in Form seiner Metaboliten über die Niere ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten basierend auf konventionellen Studien zeigten kein spezielles Risiko von akuter und wiederholter Dosis-toxizität oder Genotoxizität beim Menschen.

Akute toxikologische Wirkungen von Pipamperon betreffen vorwiegend das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislaufsystem (siehe Abschnitt 4.9). Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante toxische Effekte.

Bisherige Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potential von Pipamperon. Untersuchungen zum tumor erzeugenden Potential von Pipamperon wurden nicht durchgeführt.

Pipamperon ist unzureichend auf reproduktionstoxische Eigenschaften untersucht. Aus Studien zur Fertilität, Embryonal- und Fetalentwicklung lässt sich ein reproduktionstoxisches Potential ableiten. In Fortpflanzungsstudien bei Nagern wurden ein genereller Abfall der reproduktiven Funktion, eine Verzögerung der skeletalen Verknöcherung und eine Steigerung skeletaler Abweichungen beobachtet. Studien zur Peri- und Postnatalentwicklung liegen nicht vor.

Pipamperon blockiert exprimierte HERG-Kanäle in vitro im unteren mikromolaren Konzentrationsbereich, der bei hochdosierter Therapie im Plasma nahezu erreicht werden kann. Diese Kanäle sind für die Repolarisation im Herz verantwortlich. Pipamperon hat daher das Potential zur Auslösung bestimmter Formen von Kammerherzrhythmusstörungen (Torsades de Pointes).

Es wurde gezeigt, dass Pipamperon in *in-vitro*-Studien kardiale HERG-Kanäle blockierte und das Aktionspotential bei isolierten,

perfundierten Kaninchenherzen verlängerte. In *in-vivo*-Studien an anästhesierten Meerschweinchen, verlängerte Pipamperon nicht das QTc-Intervall und hatte keinen signifikanten Effekt auf die EKG-Morphologie.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Sucrose
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit
50 Tabletten
100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

63674.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.05.2006

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig