

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pipamperon HEXAL 40 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 81,7 mg Lactose (als Monohydrat) und 12,5 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde, teilbare Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Als schwach potentes Neuroleptikum bei

- Schlafstörungen, insbesondere bei geriatrischen Patienten.
- psychomotorischen Erregungszuständen.

4.2 Dosierung und Art 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.

Pipamperon HEXAL kann mit oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes der Pipamperon HEXAL 40 mg Tabletten sollte im unteren Dosierungsbereich Pipamperon HEXAL Saft verwendet werden.

Dosierung

Erwachsene

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

Ansonsten beträgt die empfohlene Anfangsdosis 3-mal täglich 40 mg Pipamperon.

Die Dosis kann - wenn erforderlich - auf bis zu 3-mal täglich 120 mg Pipamperon gesteigert werden. Diese Dosis sollte nicht überschritten werden.

Ältere Patienten

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

Die mittlere Dosis beträgt 3-mal 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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Butyrophenone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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 Pipamperon, 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 Pipamperon HEXAL 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 Risikoerhöhung ist nicht bekannt.

Pipamperon HEXAL ist nicht zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenz-Erkrankungen zusammenhängen, zugelassen.

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 3-fache erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre 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. Pipamperon HEXAL 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 Pipamperon HEXAL 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 Pipamperon HEXAL 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 Pipamperon 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 verlängern oder eine Hypokaliämie hervorrufen können.

Malignes Neuroleptisches Syndrom

Wie bei anderen Antipsychotika wurde Pipamperon 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 entsprechende 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 Erwachsenenosis, 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 Hyperprolaktinämie, die eine Galaktorrhö, Gynäkomastie und Oligo- oder Amenorrhö verursachen kann, mit ein.

Weitere Hinweise

Wie alle antipsychotischen Substanzen sollte Pipamperon HEXAL 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.

Pipamperon HEXAL enthält Lactose und Saccharose

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

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Pipamperon HEXAL 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 (siehe auch Abschnitt 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Pipamperon HEXAL 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 Pipamperon HEXAL 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

Pipamperon HEXAL 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 Pipamperon (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 < 1/10)
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)

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

Nebenwirkungen nach Systemorganklasse 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 Neuroleptisches Syndrom, Parkinsonismus, Synkope, tardive Dyskinesie, Tremor, Kopfschmerz
Augenerkrankungen	<i>Nicht bekannt:</i>	Verschwommensehen
Herzerkrankungen	<i>Häufig:</i>	Tachykardie
	<i>Nicht bekannt:</i>	Kammerflimmern
Gefäßerkrankungen	<i>Häufig:</i>	orthostatische Hypotension
	<i>Nicht bekannt:</i>	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Nicht bekannt:</i>	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig:</i>	Erbrechen
	<i>Nicht bekannt:</i>	Übelkeit, verminderter Appetit
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Nicht bekannt:</i>	Erhöhung der hepatischen Enzyme, Leberfunktionsstörungen, cholestatische Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Häufig:</i>	Urtikaria
	<i>Nicht bekannt:</i>	Hautausschlag, toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Häufig:</i>	muskuläre Spastizität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Nicht bekannt:</i>	Harnretention
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	<i>Nicht bekannt:</i>	Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>Häufig:</i>	Amenorrhö
	<i>Nicht bekannt:</i>	Galaktorrhö, Gynäkomastie (schließt Gynäkomastie und Brustanschwellung ein), Oligomenorrhö, Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Häufig:</i>	Gangstörungen, Asthenie
	<i>Nicht bekannt:</i>	Fatigue, Hypothermie, Ödeme (schließt Ödeme, Gesichtsoedeme und periphere Ödeme ein), Fieber

Es wurde im Zusammenhang mit Antipsychotika selten über kardiale Effekte wie Verlängerung des QT-Intervalls im EKG, Torsade de pointes, ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Kammerflimmern, ventrikulärer Tachykardie und Herzstillstand, berichtet. Weiter traten ungeklärte plötzliche Todesfälle auf.

Es wurde im Zusammenhang mit Antipsychotika sehr selten über Fälle von Hyponatriämie und dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) berichtet.

Es wurde im Zusammenhang mit Antipsychotika über Fälle von Hyperhidrosis und Hypersalivation berichtet.

Es wurde im Zusammenhang mit Antipsychotika über Fälle von Thromboembolien (einschließlich Fälle von Lungenembolie und Fälle von tiefer Venenthrombose) berichtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

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

Anzeichen und Symptome einer Überdosierung

Nach einer Überdosierung wurden unerwünschte Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome, Erregungszustände bis zu Krampfanfällen, Hypotonie, Tachykardie, Somnolenz, Kraftlosigkeit, Erbrechen und Müdigkeit, die bekanntlich auch bei normaler Dosierung auftreten, berichtet.

Im Falle einer Überdosierung wurden zusätzliche Reaktionen berichtet, wie HerzKreislaufstillstand, Torsade de pointes, respiratorisches Versagen, Koma, Gehirnödem, Anoxie, zerebrale Ischämie, Azidose, paralytischer Darmverschluss, Übelkeit, Durchfall, Aggressionszustände, Desorientiertheit, Blässe, Unwohlsein, Miosis und anomale gastrointestinale 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 symptomatische Maßnahmen schließen die Freihaltung der Atemwege und im Bedarfsfall die assistierte künstliche Beatmung ein. Wegen des Risikos der QT-Intervallverlängerung sollte unter konstanter Überwachung ein EKG-Monitoring durchgeführt werden. Hypotension und Kreislaufstillstand können mit Infusion von Flüssigkeit, Plasma oder Albumin sowie von Katecholaminen wie Dopamin oder Dobutamin aufgefangen werden. Extrapyramidale Symptome sollten mit Anticholinergika (Biperiden) behandelt werden. Bei schweren anticholinergen Symptomen und Bewusstlosigkeit kann Physostigminsalicylat versucht werden (EKG-Kontrolle!).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Neuroleptikum

ATC-Code: N05AD05

Pipamperon ist ein schwach potentes Neuroleptikum aus der Klasse der Butyrophenone. Eine Blockade von Dopaminrezeptoren in verschiedenen Bahnsystemen des zentralen Nervensystems wird für die Wirkung der Neuroleptika verantwortlich gemacht. Das Rezeptorbindungsprofil von Pipamperon zeigt eine 15-fach höhere Affinität zu den D₄-Rezeptoren 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 antipsychotische Potenz reicht im Allgemeinen zur Behandlung produktiver Symptome nicht aus. Pipamperon ist durch seine weitgehend fehlende anticholinerge und gering ausgeprägte extrapyramidal-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 Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Plasmaspiegel treten nach oraler Gabe - offenbar unabhängig von der Darreichungsform - nach ca. 2 Std. auf. 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-Bindungskapazität von Pipamperon ist gering und beträgt ca. 36 %.

Biotransformation

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 17-22 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 Dosistoxizität 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 tumorerzeugenden 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 skelettalen Verknöcherung und eine Steigerung skelettaler Abweichungen beobachtet. Studien zur Peri- und Postnatalentwicklung liegen nicht vor.

Pipamperon blockiert exprimierte HERG-Kanäle *in vitro* im unteren mikromolaren Konzentrationsbereich, der bei hoch dosierter Therapie im Plasma nahezu erreicht werden kann. Diese Kanäle sind für die Repolarisation im Herzen verantwortlich. Pipamperon hat daher das Potential zur Auslösung bestimmter Formen von Kammerherzrhythmusstörungen (Torsade 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 (Ph.Eur.)
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Maisstärke
- Saccharose
- Maltodextrin
- Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.



6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen mit 20, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

60376.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

18. Mai 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

21. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig