



# Atosil® Injektionslösung N

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Atosil® Injektionslösung N

Wirkstoff: Promethazinhydrochlorid

## 2. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

## 3. Zusammensetzung des Arzneimittels

### 3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Mittel aus der Gruppe der Phenothiazine zur Behandlung von allergischen Erkrankungen sowie von Unruhe- und Erregungszuständen

### 3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 Ampulle (= 2 ml Injektionslösung) enthält 56,4 mg Promethazinhydrochlorid (entsprechend 50 mg Promethazin).

### 3.3 Sonstige Bestandteile

Ascorbinsäure, Natriumchlorid, Natriumcitrat 2H<sub>2</sub>O, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. Anwendungsgebiete

- akute allergische Erkrankungen und Reaktionen
- akute Unruhe- und Erregungszustände

## 5. Gegenanzeigen

Atosil Injektionslösung N darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Neuroleptika, insbesondere Phenothiazinen;
- akuter Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmaka-Intoxikation;
- Bestehen einer schweren Blutzell- und Knochenmarkschädigung;
- Kreislaufschock oder Koma.
- Kindern unter 2 Jahren, da eine erhöhte Gefährdung durch den sog. plötzlichen Kindstod nicht ausgeschlossen ist („Sudden infant death syndrome“).

Atosil Injektionslösung N darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei:

- Leukopenie und anderen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems;
- schweren Leber- und Nierenerkrankungen;
- Vorschädigung des Herzens;
- stark erniedrigtem Blutdruck (Hypotonie, orthostatischer Dysregulation);
- hirnorganischen Erkrankungen und epileptischen Anfällen in der Anamnese;
- nicht-pharmakogenen Parkinson-Syndromen;
- Glaukom, Pylorusstenose, Prostatahypertrophie, Harnretention.

Kinder über 2 Jahren und Jugendliche unter 16 Jahren sollten nur bei zwingender Indikation mit Atosil behandelt werden.

### Hinweise:

- Bei Vorliegen eines Glaukoms sollte der Patient während der Behandlung mit Atosil augenärztlich kontrolliert werden.
- Bei Lebererkrankungen kann die Verstoffwechslung von Promethazin eingeschränkt und daher eine Dosisanpassung erforderlich sein.

- Durch eine mögliche Erhöhung der Krampfbereitschaft kann eine Dosisanpassung von Antiepileptika erforderlich werden.
- Bei i.v. Applikation muss darauf geachtet werden, dass Extravasation vermieden wird (heftige Schmerzen); i.v. Injektionen erfordern sorgfältige Beobachtung des Patienten (Blutdruck- und Atemkontrolle).
- Promethazin darf nicht i.a. gegeben werden, da Vasospasmen mit Gangränbildung resultieren können. Dabei ist zu bedenken, dass Promethazin eine dunkle Verfärbung des aspirierten Blutes bewirkt.
- Aufgrund lokaler Unverträglichkeit darf Promethazin nicht s.c. gegeben werden.
- I.m. Applikation: Vorsicht bei Thrombolysetherapie.

### Anwendung in 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. Atosil Injektionslösung N 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. Atosil Injektionslösung N kann die Blutplättchen-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 Atosil Injektionslösung N vor (siehe 13.2).

Obwohl es bisher keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko durch Atosil Injektionslösung N 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 Atosil Injektionslösung N in die Muttermilch vor.

## 6. Nebenwirkungen

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

Gelegentlich können auftreten: Störungen der Hämatopoese und Cholestase.

Insbesondere zu Beginn der Behandlung können Blutdruckveränderungen (Hypotonie bzw. orthostatische Dysregulation) und eine reflektorische Beschleunigung der Herzfrequenz auftreten. Ebenfalls wurden EKG-Veränderungen in Form klinisch nicht bedeutsamer Erregungsrückbildungsstörungen beschrieben.

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

Vor allen Dingen unter höheren Dosen können auftreten: verstopfte Nase, Veränderungen des Augeninnendrucks, Störungen der Sehschärfereinstellung (Akkommodationsstörungen), Schwitzen, vermehrtes Durstgefühl sowie Gewichtszunahme. Darüber hinaus kann es zu Störungen beim Harnlassen, zu Verstopfung sowie zu Auswirkungen auf die sexuellen Funktionen (z. B. Beeinträchtigung der sexuellen Reaktionsfähigkeit, sexuellen Appetenz, Störungen der Erektion und Ejakulation) kommen.

Es können eine Leukopenie und Temperaturerhöhungen sowie cutane Photosensibilisierungen und allergische Hauterscheinungen beobachtet werden. Über Galaktorrhoe und Porphyrie wurde berichtet.

In Einzelfällen wurde über folgende Symptome und Syndrome berichtet:

Schlafstörungen, Verwirrheitszustände und allgemeine Unruhe, respiratorische Störungen, Agranulozytose, Ausbildung einer Thrombose, schwere phototoxische Reaktionen und Auftreten von Krampfanfällen.

In Einzelfällen kann es bei der Behandlung mit Neuroleptika zu einem lebensbedrohlichen malignen neuroleptischen Syndrom mit Fieber über 40 °C und Muskelstarre (Anstieg des Myoglobin und der Creatinkinase-Aktivität [CK] 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).

Nach längerfristiger Anwendung von Neuroleptika — zu denen der Wirkstoff von Atosil Injektionslösung N auch gehört — können gelegentlich (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

# Atosil® Injektionslösung N



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 kommen mit Tremor, Irritabilität, Schlaflosigkeit und dystonen Reaktionen. Prädisponierend wirken fieberhafte Erkrankungen und Dehydratation.

Bei Patienten mit vorbestehenden respiratorischen Störungen kann dosisabhängig eine zentrale Atemdepression auftreten.

Hinweis:

Bei Langzeitbehandlung ist eine sorgfältige Überwachung der Herzleistung und des Blutbildes anzuraten.

**Hinweise auf das Reaktionsvermögen beim Führen von Kraftfahrzeugen und dem Bedienen von Maschinen sowie Arbeiten ohne sicheren Halt:**

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch 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.

Während der Behandlung mit Atosil Injektionslösung N sowie 24 Stunden nach der letzten Verabreichung dürfen keine Kraftfahrzeuge gesteuert oder Tätigkeiten ausgeführt werden, mit denen der Patient sich oder andere Menschen gefährden könnte.

## 7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer auf das Nervensystem einwirkender Arzneimittel (z. B. Psychopharmaka, Schlafmittel, teils auch Schmerzmittel, Narkosemittel oder anderen Antihistaminika) kann es zu gegenseitiger Verstärkung der Wirkungen kommen. Dies gilt auch im Zusammenwirken mit Alkohol.

Bei Kombination von Atosil Injektionslösung N mit anticholinerg wirkenden Psychopharmaka, wie z. B. Antidepressiva, 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 Phenothiazinen, zu denen der Wirkstoff von Atosil Injektionslösung N gehört, stark erhöht, so dass ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen durch Antidepressiva resultieren kann.

Die Befunde bzgl. des häufigeren Auftretens von extrapyramidalen Nebenwirkungen unter Kombination von Promethazin und MAO-Hemmstoffen sind widersprüchlich. Ein Fallbericht erwähnt die Entwicklung eines stuporösen Zustandsbildes unter Kombinationsbehandlung mit dem MAO-Hemmstoff Alacin (Phenelzin). Vergleichbare Wechselwirkungen von Promethazin mit anderen MAO-Hemmstoffen sind bisher nicht bekannt geworden.

Eine Kombination mit Adrenalin führt zu einer Abschwächung der alpha-andrenergen Wirkung von Adrenalin.

In Verbindung mit einigen Antibiotika kommt es zu einer möglichen Verstärkung der Hemmung der Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte.

Antihypertensiva werden in ihrer blutdrucksenkenden Wirkung abgeschwächt bei gleichzeitiger Verstärkung orthostatischer Kreislaufdysregulationen.

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

## 8. Warnhinweise

keine

## 9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Atosil Injektionslösung N darf nicht mit anderen Injektions- oder Infusionslösungen gemischt werden.

## 10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

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.

Atosil Injektionslösung N eignet sich zur akuten klinischen Intervention bei allergischen Erkrankungen und Reaktionen sowie bei akuten Unruhe- und Erregungszuständen.

Bei allergischen Erkrankungen und Reaktionen wird in der Regel  $\frac{1}{2}$  Ampulle Atosil Injektionslösung N (entsprechend 25 mg Promethazin) angewendet. Je nach Bedarf kann diese Dosis nach 2 Stunden wiederholt werden. Die maximale Tagesgesamtosis beträgt 2 Ampullen Atosil Injektionslösung N (entsprechend 100 mg Promethazin).

Kinder und Jugendliche erhalten als Einzeldosis  $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$  Ampulle Atosil Injektionslösung N (entsprechend 12,5–25 mg Promethazin) bis zu einer maximalen Tagesgesamtosis von 0,5 mg Promethazin/kg Körpergewicht.

Bei der Behandlung von akuten Unruhe- und Erregungszuständen im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen erhalten Erwachsene  $\frac{1}{2}$  Ampulle Atosil Injektionslösung N (entsprechend 25 mg Promethazin). Je nach Bedarf kann diese Dosis nach 2 h wiederholt werden. Die Tagesgesamtosis beträgt 2 Ampullen (entsprechend 100 mg Promethazin). Bei schweren Unruhe- und Erregungszuständen können einzelne Patienten höhere Tagesdosen bis zu 4 Ampullen Atosil Injektionslösung N (entsprechend bis zu 200 mg Promethazin) benötigen.

Kinder und Jugendliche erhalten als Einzeldosis  $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$  Ampulle Atosil Injektionslösung N (entsprechend 12,5–25 mg Promethazin) bis zu einer maximalen Tagesgesamtosis von 0,5 mg Promethazin/kg Körpergewicht.

## 11. Art und Dauer der Anwendung

Die Injektionslösung wird langsam (nicht mehr als 25 mg Promethazin/min) in eine Vene mit großem Lumen (um ein plötzliches Einsetzen der Wirkung zu vermeiden) über 2–5 Minuten am liegenden Patienten unter Beobachtung (Blutdruck- und Atemkontrolle) injiziert.

Intramuskuläre Injektionen werden langsam und tief in einen großen Muskel injiziert (Vorsicht bei Thrombolysetherapie!). Intraarterielle Injektionen müssen vermieden werden, da die Gefahr von Nekrosen besteht. Paravenöse Injektionen verursachen heftige Schmerzen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der Arzt je nach Art und Schwere des Krankheitsbildes.

Atosil Injektionslösung N eignet sich vor allem zur akuten klinischen Intervention, weniger zur chronischen Anwendung. In der Regel wird die Anwendung bei akuten Krankheitsbildern auf Einzelgaben oder auf wenige Tage beschränkt.

## 12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Bei jeder Beurteilung einer Vergiftung sollte an das Vorliegen einer Mehrfach-Vergiftung durch mögliche Einnahme/Anwendung mehrerer Arzneimittel gedacht werden. Es können starke Schläfrigkeit, Mattheit, Sinnestäuschungen (Halluzinationen), Atembeschwerden und zerebrale Krampfanfälle auftreten.

Die Symptome einer Überdosierung treten verstärkt unter dem Einfluss von Alkohol und anderen auf das Gehirn dämpfend wirkenden Mitteln auf.

Die erforderlichen Maßnahmen müssen sich nach dem Vergiftungsbild richten. Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.

## 13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

### 13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Promethazin, ein Phenothiazin-Derivat mit verzweigter basischer Seitenkette, ist ein potentes  $H_1$ -Antihistaminikum mit stark sedierender Wirkung, das keine antipsychotischen 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  $[^3H]$ -Haloperidol-markierten Dopaminrezeptoren auf. Infolgedessen wird die Prolaktinsekretion nicht erhöht, die apomorphin- und amfetaminbedingte Hyperaktivität nicht gemindert, und es tritt keine Katalepsie und keine Hemmung des bedingten Fluchreflexes ein. Promethazin wirkt antiemetisch.

### 13.2 Toxikologische Eigenschaften

#### Akute Toxizität

Zur akuten Toxizität, siehe Ziffer 12 (Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel).



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 Fett-einlagerungen in der Leber beschrieben. Siehe auch Ziffer 6 (Nebenwirkungen).

In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen zum Nachweis von Gen- und Chromosomenmutationen sowie DNS-Reparatur verliefen mit Atosil Injektionslösung N negativ. Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorerezeugendes Potential.

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

#### Chronische Toxizität

Die wiederholte orale Applikation von Promethazin über einen Zeitraum von 13 Wochen führte bei Ratten tendenziell zu erhöhtem Lebergewicht, in einer Langzeitstudie (2 Jahre) wurde bei männlichen Tieren Fett-einlagerungen in der Leber beschrieben. Siehe auch Ziffer 6 (Nebenwirkungen).

#### Mutagenes und tumorerezeugendes Potential

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 tumorerezeugendes Potential.

#### Reproduktionstoxizität

Aus den bisher dokumentierten Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft für ca. 800 Mutter-Kind-Paare, ca. 170 davon im ersten Trimenon, liegen keine eindeutigen Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko vor. Promethazin durchdringt die Plazenta und ist noch vier Stunden nach der Geburt im Blut des Neugeborenen nachweisbar. Die Möglichkeit einer Atemdepression sowie von vorübergehenden EEG-Veränderungen und Verhaltensänderungen beim Neugeborenen ist nicht auszuschließen. Promethazin kann die Thrombozytenaggregation 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 Untersuchungen zum Übergang von Promethazin in die Muttermilch vor. Orale Dosen bis 250 mg/kg/Tag hatten keine nachteiligen Wirkungen auf die Implantation und die Embryonalentwicklung bei Ratten.

#### 13.3 Pharmakokinetik

Promethazin wird nach oraler Gabe nahezu vollständig resorbiert. Aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Effektes ist die systemische Bioverfügbarkeit niedrig. 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 mit höchsten Konzentrationen in Lunge, Leber und Nieren. 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 über 90 %. Das Verteilungsvolumen ist groß. Die Werte der Literatur reichen von 171 L bis 1346 L. Die Metabolisierung erfolgt vornehmlich in der Leber im wesentlichen durch S-Oxidation, N-Demethylierung und Ring-Hydroxylierung. Der Hauptmetabolit ist das Promethazinsulfoxid. Promethazin induziert die mikrosomalen Enzyme. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal, davon zu 10 % als Sulfoxid. und in geringerem Umfang biliär. Promethazin wird zu ganz geringem Anteil unverändert ausgeschieden (0,2 % in 72 h Sammelurin). Die totale Clearance liegt bei 1,1 L/min und ist praktisch ausschließlich hepatisch bedingt.

#### 14. Sonstige Hinweise

– Atosil Injektionslösung N ist eine farblos bis schwachgelbliche Lösung. Die leichte Gelbfärbung hat keinen Einfluss auf Wirksamkeit und Verträglichkeit.

#### 15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

#### 16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht schützen!

#### 17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

*Atosil Injektionslösung N:*  
5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung N 1  
Anstaltspackungen

#### 18. Stand der Information

Dezember 2002

#### 19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Bayer Vital GmbH  
D-51368 Leverkusen  
Telefon: (0214) 30-5 13 48  
Telefax: (0214) 30-5 15 98  
E-Mail-Adresse:  
gisela.hoey.gh@bayer-ag.de

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55  
88322 Aulendorf