

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Impromen 2 mg/ml, druppels

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Impromen bevat 2 mg bromperidol per ml druppels.

Hulpstoffen met gekend effect: propylparahydroxybenzoaat (E216) (0,05 mg/mL) en methylparahydroxybenzoaat (E218) (0,5 mg/mL).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen: zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Druppels voor oraal gebruik, oplossing.

Heldere, kleurloze oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Impromen is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder voor

- psychosen
- manie
- de symptomatische behandeling van ernstige vormen van opwinding en onrust.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De dagdosis Impromen moet voor iedere patiënt individueel worden vastgesteld. Men start daarbij met lage doses. De optimale dosis ligt meestal tussen 1 en 15 mg (gemiddeld 5 mg).

##### **Aanpassing van de dosis**

Doseer eenmaal daags en streef naar een minimale dosering die leidt tot het gewenste therapeutische effect zonder bijwerkingen. Aanpassing van de dosis geschiedt in stappen van 2-5 mg per week. Hierbij mag de maximale dagelijkse dosis van 50 mg niet worden overschreden. Indien extrapiramidale bijwerkingen optreden, moet de dosis worden verlaagd.

Als Impromen aan oudere patiënten wordt gegeven, moet de dosis worden gehalveerd.

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Impromen bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere butyrofenonen.
- Depressie van het centrale zenuwstelsel.
- Comateuze toestand.
- Depressie.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### *Plotselinge dood bij patiënten behandeld met antipsychotica*

Er zijn enkele gevallen gemeld van plotselinge onverklaarbare dood bij psychiatrische patiënten die met antipsychotica, waaronder Impromen, behandeld werden. Door de aard van het voorval was het niet mogelijk om de rol van Impromen, zo deze aanwezig was, te bepalen.

### *Toegenomen mortaliteit bij ouderen met dementie*

Uit gegevens uit twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goed onderbouwde schatting te geven van de precieze omvang van het risico; de oorzaak van dit toegenomen risico is niet bekend.

### Impromen is niet goedgekeurd voor de behandeling van gedragsstoornissen bij dementie.

### *Veneuze trombo-embolie*

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld. Aangezien patiënten onder behandeling met antipsychotica zich vaak presenteren met verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, dienen alle mogelijke risicofactoren hiervoor voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Impromen onderkend te worden en voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

### *Cerebrovasculaire bijwerkingen (CVA)*

In gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studies werd een ongeveer 3x zo hoog risico op cerebrovasculaire bijwerkingen gezien bij de populatie met dementie met enkele atypische antipsychotica. Het mechanisme achter dit verhoogde risico is niet bekend. Een verhoogd risico kan niet worden uitgesloten voor andere antipsychotica en andere patiëntenpopulaties. Impromen dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

### *Cardiovasculaire effecten*

Gebruik met voorzichtigheid bij patiënten met cardiovasculaire ziekte of een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging en vermijd gelijktijdig gebruik van andere antipsychotica.

Hoewel de kans op het optreden van hypotensieve reacties in vergelijking met de hypnosedatieve antipsychotica gering is, dient toch, vooral bij gebruik van hoge doseringen, met de mogelijkheid ervan rekening gehouden te worden.

Impromen dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen vanwege het mogelijk optreden van hypotensie.

### *Maligne antipsychoticasyndroom*

Evenals met andere antipsychotica dient men bij Impromen bedacht te zijn op het optreden van het zogenaamde maligne antipsychoticasyndroom, een zeldzame idosyncratische reactie waarin centraal staan: hyperthermie, extreme spierrigiditeit, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel en veranderd bewustzijn. Hyperthermie is vaak een vroeg teken van dit syndroom. Verder kunnen zich voordoen: verhoging van het serumcreatinefosfokinasegehalte en leukocytose, tachypnoe en profuus zweten. Levensbedreigend is meestal de rhabdomyolyse en de daarmee samenhangende nierinsufficiëntie.

De behandeling met antipsychotica dient onmiddellijk te worden gestopt en gepaste ondersteunende behandeling en zorgvuldige monitoring moeten worden ingesteld.

### *Tardieve dyskinesie*

Bij langdurige behandeling met antipsychotica (vooral met hoge doseringen) kan tardieve dyskinesie voorkomen. Dit syndroom wordt voornamelijk gekarakteriseerd door ritmische onvrijwillige bewegingen van de tong, het gezicht, de mond of kaak. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs nog ontstaan na het staken van de behandeling. Het syndroom kan worden gemaskeerd als de behandeling opnieuw wordt ingesteld, als de dosis wordt verhoogd of als de overgang wordt gemaakt naar een ander antipsychoticum. De behandeling dient zo snel mogelijk te worden gestaakt.

Het risico van irreversibiliteit is groter bij oudere patiënten en bij patiënten met een organische hersenbeschadiging. Het verdient aanbeveling de patiënten hierop periodiek te controleren en hen

tevens vooraf over dit risico te informeren. De arts dient te beslissen over het meest geschikte interval van opvolging op basis van de individuele risicofactoren van de patiënt.

#### *Epilepsie/convulsies*

Bij patiënten met epilepsie is oplettendheid vereist, omdat antipsychotica de prikkelrempel kunnen verlagen. Indien nodig moet bij deze patiënten de dosis van de anticonvulsieve therapie worden aangepast.

#### *Leverproblemen*

Bij patiënten met leverfunctiestoornissen moet voorzichtig worden gedoseerd wegens het mogelijk verstoorde metabolisme.

#### *Parkinsonisme*

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met parkinsonisme, omdat antipsychotica de symptomen kunnen verergeren.

#### *Depressie*

Depressie in engere zin kan door antipsychotica waarneembaar worden. Door gebruik van antipsychotica kan een stemming ontstaan die moeilijk van depressieve symptomen te onderscheiden is.

#### *Psycho-organische stoornissen*

Bij patiënten met psycho-organische stoornissen dient men rekening te houden met het grotere risico van bijwerkingen.

#### *Extrapiramidale symptomen*

Net als bij alle antipsychotica, kunnen er extrapiramidale symptomen optreden, zoals tremor, rigiditeit, hypersalivatie, bradykinesie, acathisie, acute dystonie. Indien gewenst, kan antiparkinsonmedicatie van het anticholinerge type worden voorgeschreven, zij het niet routinematig als voorzorgsmaatregel.

#### *Oudere patiënten*

Oudere patiënten kunnen extra gevoelig zijn, in het bijzonder voor extrapiramidale effecten.

**Impromen bevat propylparahydroxybenzoaat (E216) en methylparahydroxybenzoaat (E218).** Deze stoffen kunnen allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig voorschrijven van bromperidol en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen.

Voorzichtigheid is geboden als bromperidol in combinatie met geneesmiddelen wordt gegeven waarvan bekend is dat zij een verstoring geven van de elektrolytenbalans.

#### Effect van andere geneesmiddelen op bromperidol

##### *Enzyminducerende middelen*

Middelen die verhoging van de leverenzymactiviteit induceren (barbituraten, fenytoïne en carbamazepine) versnellen de afbraak van antipsychotica. Door dit effect kan dosisverhoging van bromperidol nodig zijn. Na het stoppen met dergelijke geneesmiddelen kan een verlaging van de dosis bromperidol nodig zijn.

##### *Itraconazol*

In een farmacokinetische studie werden verhoogde concentraties bromperidol gemeld als bromperidol gelijktijdig met itraconazol (bekend als een krachtige remmer van CYP3A4) werd gegeven.

#### Effect van bromperidol op andere geneesmiddelen

##### *Hypnotica, analgetica, alcohol en dopamineagonisten*

Evenals andere antipsychotica kan bromperidol de sedatie versterken van bepaalde geneesmiddelen (barbituraten, benzodiazepines, sederende antihistaminica) en alcohol. Voorzichtigheid is derhalve geboden bij patiënten die gelijktijdig barbituraten of andere slaapmiddelen, sederende antihistaminica of narcotische analgetica gebruiken. Bromperidol kan ook de werking van alcohol versterken en de rijvaardigheid beïnvloeden. Alcoholgebruik wordt ontraden.

Bromperidol remt de werking van dopamineagonisten zoals bromocriptine, lisuride en levodopa.

##### *Antihypertensiva*

Bromperidol kan het risico op hypotensie verhogen bij patiënten die behandeld worden met antihypertensiva.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

In ratten en konijnen werd geen teratogeniciteit gevonden. Evenmin zijn er rapporten van aangeboren afwijkingen in de mens na foetale blootstelling aan bromperidol-bevattende producten, maar veiligheid in zwangere vrouwen is niet expliciet vastgesteld. Wanneer Impromen moet worden gebruikt tijdens de zwangerschap dienen de risico's zorgvuldig tegen de verwachte therapeutische voordelen te worden afgewogen.

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder bromperidol), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

##### Borstvoeding

In ratten wordt bromperidol uitgescheiden in de moedermelk. Wanneer het gebruik van Impromen als essentieel wordt beschouwd, dient het geven van borstvoeding afgeraden te worden.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Patiënten die rijden of machines bedienen moeten gewaarschuwd worden voor mogelijke slaperigheid en verminderde alertheid. Gelijktijdige inname van alcohol kan deze effecten versterken.

#### **4.8 Bijwerkingen**

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen die tijdens klinische studies en post-marketing ervaring met Impromen en Impromen decanoaat zijn gerapporteerd. De bijwerkingen worden als volgt uitgedrukt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking				
	Frequentiecategorie				
	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 to < 1/10)	Zelden (≥ 1/1,000 to < 1/100)	Zeer zelden (≥ 1/10,000 to <1/1,000)	niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					Leukopenie; Trombocytopenie
Endocriene aandoeningen	Hyperprolactinemie				Antidiuretisch hormoonsecretiedeficiëntie; Hyperglykemie; Hypoglykemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					Verminderde eetlust; Hyponatriëmie
Psychische stoornissen	Agitatie; Insomnia	Depressie; Slaapstoornis			Dysforie
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie; Duizeligheid; Akathisia; Extrapiramidale aandoening; Tremor; Dystonie; Hypertonie	Parkinsonisme Akinesie; Hypokinesie; Dyskinesie; Sedatie; Afasie; Tandradfenomeen; Ataxie	Hoofdpijn		Convulsie; Maligne antipsychoticiumsyndroom; Tardieve dyskinesie
Oogaandoeningen	Gezichtsvermogen wazig	Oculogyrische crisis			
Hartaandoeningen	Tachycardie	Bradycardie			
Maagdarmsstelselaandoeningen	Droge mond; Constipatie; Speekselhypersecretie	Nausea; Braken			
Lever- en galaandoeningen					Hepatitis toxisch; Hepatitis cholestatisch, Leveraandoening
Huid- en onderhuidaandoeningen					Allergische dermatitis; Geneesmiddeleneruptie; Rash; Pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierrigiditeit				Rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen					Urineretentie

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium					Neonataal onttrekkingsyndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Borstuitvloed			Gynaecomastie; Priapisme; Retrograde ejaculatie; Erectiele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie; Vermoeidheid				Plotselinge dood; Pyrexie; Hyperhidrose
Onderzoeken		Elektrocardiogram abnormaal; Elektroencefalogram abnormaal; Gewicht verhoogd			Lichaamstemperatuurschommeling; Leverfunctietest abnormaal

Eén van de hormonale effecten van antipsychotica is hyperprolactinemie, wat galactorroe, gynaecomastie en oligo- en amenorroe kan veroorzaken.

Hypotensie is gemeld bij patiënten die antipsychotica, waaronder bromperidol-bevattende producten, gebruikten.

QT-verlenging, ventriculaire aritmieën – ventrikelfibrillatie, ventrikeltachycardie (zelden), plotse onverklaarbare dood, hartstilstand en torsade de pointes zijn gemeld bij patiënten die waren behandeld met bromperidol-bevattende producten. Hoewel de informatie uit deze meldingen onvoldoende bewijs leverde om deze gevallen als bijwerking te classificeren, worden deze ongewenste effecten wel gezien als klasse-effecten van antipsychotica.

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld, waaronder gevallen van longembolie en diepe veneuze trombose. Frequentie niet bekend.

*In utero* blootstelling aan antipsychotica is geassocieerd met ongewenste voorvallen in neonaten, zoals agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, somnolentie, ademnood of voedingsstoornis. Er kan niet in alle gevallen worden vastgesteld of dit symptomen zijn van directe toxiciteit (extrapiramidale symptomen) of neonatale onttrekkingsverschijnselen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### *Symptomen*

In het algemeen zijn de symptomen van overdosering een verergering van de bekende farmacologische effecten en bijwerkingen.

Extrapiramidale verschijnselen, zoals oculogyrische crisis, speekselvloed, spierrigiditeit, akinesie en acathisie komen het meest voor. Sufheid kan voorkomen. Enige prikkelbaarheid is mogelijk. Er dient rekening te worden gehouden met het risico op cardiale aritmieën.

### *Behandeling*

Er is geen specifiek antidotum. De behandeling moet ondersteunend zijn.

Bij comateuze patiënten dient men voor beademing te zorgen. Bij ademhalingsdepressie kan kunstmatige ademhaling nodig zijn. Het ECG dient gevolgd te worden tot het weer normaal is. Ernstige aritmieën dienen met daartoe geschikte anti-aritmica behandeld te worden.

Bloeddruk daling en shock kunnen behandeld worden door aanvulling van het circulerend volume met plasma of een plasmavervangingsmiddel. Bij onvoldoende effect kan o.a. dopamine worden toegediend. Adrenaline dient niet gebruikt te worden.

Extrapiramidale stoornissen kunnen het best behandeld worden met een anti-parkinsonpreparaat met een anticholinerge werking. In ernstige gevallen dient men parenteraal te behandelen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antipsychotica, butyrofenonderivaten, ATC code: N05AD06.

Bromperidol is een antipsychotisch antipsychoticum uit de groep van de butyrofenonen.

Impromen is een krachtig werkzame dopamine-D<sub>2</sub>-antagonist. Het heeft zwakke anti- $\alpha_1$ -adrenerge en antiserotonerge activiteit (op de 5 HT<sub>2</sub>-receptoren). Bromperidol heeft geen antihistaminerge of anticholinerge activiteit. De activiteit op de basale ganglia ligt waarschijnlijk ten grondslag aan de extrapiramidale bijwerkingen van bromperidol zoals dystonie, acathisie en parkinsonisme.

De perifere antidopaminerge effecten verklaren de verhoogde prolactinevrijzetting (door een inhibitie van de activiteit van PIF, de prolactine inhiberende factor, ter hoogte van de adenohipofyse).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### *Absorptie*

Na orale toediening bereikt bromperidol na ongeveer 4 uur piekplasmaconcentraties. De absolute orale biobeschikbaarheid van bromperidol is 30% door een sterke presystemische eliminatie.

#### *Distributie*

De plasma-eiwitbinding is meer dan 90%.

#### *Biotransformatie*

Bromperidol wordt gemetaboliseerd via verschillende routes, waaronder het cytochroom P450-enzymstelsel (voornamelijk CYP 3A4), door ketonreductie en glucuronidatie. Metabolieten dragen niet bij aan de antipsychotische activiteit.

#### *Eliminatie*

De terminale halfwaardetijd is gemiddeld 36 uur. Minder dan 1% van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden via de urine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Het is aangetoond dat bromperidol het hERG-kanaal blokkeert.

In preklinisch onderzoek werden effecten waargenomen ofwel bij blootstellingen die werden beschouwd als boven de maximale blootstelling bij de mens, ofwel die werden beschouwd als specifiek voor proefdieren. Dit wijst erop dat deze effecten weinig relevant zijn voor het klinische gebruik.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Melkzuur (E 270), methylparahydroxybenzoaat (E 218), propylparahydroxybenzoaat (E 216) en water.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Impromen-druppels mogen kort voor de inname met water worden gemengd.

### 6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruin-glazen flesje met 30 ml druppels (2 mg bromperidol/ml) (20 druppels/ml; met kinderveilige PP-dop en druppelpipet).

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

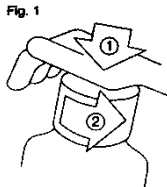
Impromen druppels mogen kort voor de inname met water worden gemengd.

## KINDERVEILIGE SCHROEFDOP (MET APARTE KINDERVEILIGE DRUPPELTeller)

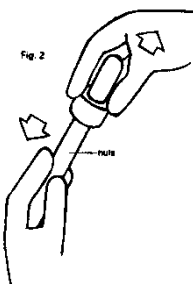
De fles heeft een kinderveilige dop. Deze moet worden vervangen door de kinderveilige druppelteller.

Dit gaat als volgt.

### Eerste gebruik:



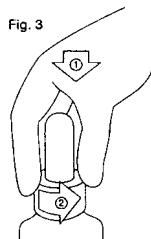
Druk de plastic schroefdop naar beneden en draai tegelijkertijd de dop tegen de richting van de klok in (figuur 1). Verwijder de dop van de fles.



Trek de druppelteller uit de huls (figuur 2) en draai hem op de fles.

Handel vanaf nu als volgt, telkens wanneer het geneesmiddel ingenomen moet worden.





Druk de schroefdop van de druppelteller naar beneden en draai hem dan tegelijkertijd tegen de richting van de klok in (figuur 3).

Zuig wat vloeistof op in de druppelteller en haal hem van de fles.

Tel het aantal druppels dat u in moet nemen nauwkeurig af.

U kunt de druppels het beste kort voor de inname door een glas water mengen (maar niet door een alcoholische drank).

Schroef de druppelteller na elk gebruik weer op de fles.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH

Basler Straße 126

79540 Lörrach

Duitsland

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 08413

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 September 1980

Datum van verlenging van de vergunning: 9 september 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste wijziging betreft rubriek 7: 22 oktober 2020.