

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dogmatil 50 mg Kapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 50 mg Sulpirid.

**Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** 1 Kapsel enthält 66,92 mg Laktose-Monohydrat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Opake, cremeweiße Hartgelatine kapseln.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1. Anwendungsgebiete

- Akute und chronische Schizophrenien im Erwachsenen- und Kindesalter (ab 6 Jahren)
- Behandlung von psychotischen Depressionen und schweren Formen von Depressionen, wenn die Behandlung mit einem anderen Antidepressivum erfolglos war (ab 18 Jahren)
- Peripher-labyrinthischer Schwindelzustand, z. B. Morbus Menière (ab 18 Jahren)

### 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

#### ***Behandlung von Schizophrenien:***

##### Dosierung

Die Behandlung wird bei Erwachsenen einschleichend mit 3 Mal 2 Kapseln pro Tag (entsprechend 300 mg Sulpirid) begonnen und mit einer höheren Erhaltungsdosis fortgesetzt. In der Regel beträgt diese für Erwachsene 400 bis 800 mg Sulpirid/Tag.

Eine Tagesgesamtdosis von 1000 mg Sulpirid sollte nur bei besonderer psychiatrischer Begründung überschritten werden und maximal 1600 mg Sulpirid betragen. Für diese Fälle stehen Dogmatil 200 mg Tabletten zur Verfügung.

Bei Kindern ab 6 Jahren sowie bei Jugendlichen bis 18 Jahren darf die Tagesdosis von 3 bis 10 mg Sulpirid/kg KG, verteilt auf 2 bis 3 Einzelgaben, nicht überschritten werden. Als Anfangsdosis werden 1 bis 2 mg Sulpirid/kg KG/Tag, als Erhaltungsdosis 5 mg Sulpirid/kg KG/Tag empfohlen.

#### ***Behandlung von psychotischen und schweren Formen von Depressionen:***

##### Dosierung

Die Behandlung wird einschleichend mit 1 bis 3 Kapseln pro Tag (50 bis 150 mg Sulpirid) begonnen. In der Regel beträgt die Erhaltungsdosis für Erwachsene 3 Mal 1 bis 2 Kapseln pro Tag (150 bis 300 mg Sulpirid).

Höhere Tagesdosen sind in der Regel nicht erforderlich.

#### ***Behandlung von Schwindelzuständen:***

##### Dosierung

Die Behandlung wird bei Erwachsenen einschleichend mit 1 bis 3 Kapseln pro Tag (50 bis 150 mg Sulpirid) begonnen.

In der Regel beträgt die Erhaltungsdosis für Erwachsene 3 Mal 1 bis 2 Kapseln pro Tag (150 bis 300 mg Sulpirid).

#### ***Ältere Patienten (ab 65 Jahre):***

Ältere Patienten erhalten die Hälfte der oben angegebenen Dosis für Erwachsene.

#### ***Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:***

Abhängig vom Schweregrad der Einschränkung sind folgende Richtwerte zu beachten:

- Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min: 50 % der Tagesdosis,
- Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 30 ml/min: 30 % der Tagesdosis,

- Kreatinin-Clearance weniger als 10 ml/min: 20 % der Tagesdosis.

### ***Kinder und Jugendliche:***

Siehe „Behandlung von Schizophrenien“.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (1 Glas Wasser) eingenommen. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Wegen der zentralerregenden Wirkungen von Sulpirid empfiehlt es sich, die letzte Dosis in der Regel vor 16 Uhr einzunehmen, um Schlafstörungen zu vermeiden.

#### Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Verlauf des Krankheitsbildes des Patienten.

Je nach Beschwerdebild kann die Tagesdosis nach etwa 1 bis 3 Wochen verringert bzw. erhöht werden.

Bei einer Langzeittherapie sollte die Notwendigkeit der fortgesetzten Behandlung alle 3 bis 6 Monate überprüft werden.

### **4.3. Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Benzamidderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika-(Opiat-) und Psychopharmaka-Intoxikationen,
- maniforme Psychosen,
- hirnorganische Erkrankungen, insbesondere des Alters, die mit Erregungszuständen einhergehen (organisches Psychosyndrom),
- Krampfanfälle (z. B. Epilepsie),
- Morbus Parkinson,
- bestehende Hyperprolaktinämie,
- Tumoren der Nebennieren (Phäochromozytome),
- prolaktinabhängige Tumoren, wie z. B. Prolaktinom der Hypophyse, sowie alle Mammatumore,
- Kombination mit Levodopa oder Parkinsonmittel (einschließlich Ropinirol),
- akute Porphyrie,
- Kinder unter 6 Jahren,
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren (außer bei Behandlung von Schizophrenien).

### **4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Sulpirid darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- jüngeren Frauen mit Störungen der Monatsblutungen,
- Patienten mit sehr niedrigem oder erhöhtem Blutdruck,
- schizophrenen Psychosen, die mit Erregungs- und Aggressivitätssymptomen einhergehen,
- Patienten mit Vorschäden der Gefäße, insbesondere Herzkranzgefäße (Angina pectoris) und des Herzens (Herzinsuffizienz),
- Patienten mit Neigung zu Thrombosen,
- schweren Leber- und Nierenschäden,
- malignem neuroleptischem Syndrom in der Anamnese.

Vorsicht ist auch bei Patienten mit Glaukom, Pylorusstenose, Harnverhalten oder Prostatahyperplasie in der Anamnese geboten.

Bei Patienten, die mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden, ist das Auftreten von Hyperglykämie berichtet worden. Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus oder Risikofaktoren für Diabetes mellitus müssen zu Beginn einer Therapie mit Sulpirid einer entsprechenden glykämischen Überwachung unterzogen werden.

### ***Malignes neuroleptisches Syndrom***

Ein malignes neuroleptisches Syndrom (NMS) ist eine potenziell tödliche Komplikation, die Berichten zufolge bei Antipsychotika auftreten kann, und durch Hyperthermie, Muskelsteifheit, Rhabdomyolyse,

erhöhtem Kreatinphosphokinase Serumspiegel und autonomer Dysfunktion charakterisiert ist. Es wurden Fälle mit atypischen Merkmalen, wie Hyperthermie ohne Muskelsteifheit oder Hypertonie, beobachtet. Im Falle einer Hyperthermie ohne diagnostizierten Ursprung, die entweder als frühes Anzeichen/Symptom eines NMS oder als atypisches NMS angesehen werden kann, sollten Sulpirid und alle anderen Antipsychotika unter ärztlicher Aufsicht sofort abgesetzt werden.

### ***Verlängerung des QT-Intervalls***

Bei Vorliegen kardialer Störungen, Bradykardie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und bei kongenitaler oder erworbener QT-Verlängerung ist das Risiko von schweren ventrikulären Arrhythmien wie Torsade de pointes erhöht, da Sulpirid dosisabhängig eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen kann. Vor der Anwendung von Sulpirid und je nach klinischem Zustand des Patienten wird daher empfohlen, folgende Faktoren, die das Entstehen dieser Rhythmusstörung begünstigen können, zu überwachen: Bradykardie (< 55 bpm), Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie, kongenitale QT-Verlängerung, bestehende Behandlung mit Arzneimitteln, die eine Bradykardie (< 55 bpm) hervorrufen können, Hypokaliämie, Verlangsamung der intrakardialen Erregungsleitung, Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitt 4.5).

### ***Schlaganfall***

In randomisierten klinischen Studien vs. Placebo an älteren Patienten mit Demenz, die mit atypischen antipsychotischen Wirkstoffen behandelt wurden, war das Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse um das 3-Fache erhöht. Der für dieses gesteigerte Risiko verantwortliche Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Ein entsprechend erhöhtes Risiko für andere Antipsychotika oder andere Patientengruppen kann nicht ausgeschlossen werden. Deshalb sollte Sulpirid bei Patienten mit Schlaganfallrisiko nur mit entsprechender Vorsicht angewendet werden.

### ***Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz***

Die Daten zweier großer Beobachtungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz, die mit konventionellen (typischen) Antipsychotika behandelt wurden, ein geringfügig erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu unbehandelten Patienten aufweisen.

Auch wenn die Ursachen von Todesfällen in klinischen Studien mit atypischen Antipsychotika verschieden waren, so waren sie in den meisten Fällen entweder kardiovaskulärer (z. B. Herzversagen, plötzlicher Tod) oder infektiöser (z. B. Pneumonie) Natur. Beobachtungsstudien legen nahe, ähnlich zu atypischen antipsychotischen Arzneimitteln, dass eine Behandlung mit konventionellen antipsychotischen Arzneimitteln die Mortalität erhöhen könnte. In welchem Ausmaß die Beobachtung erhöhter Mortalität in Beobachtungsstudien antipsychotischen Arzneimitteln, im Gegensatz zu einigen Charakteristika der Patienten, beigemessen werden kann, ist unklar.

Es gibt nur unzureichende Daten für eine sichere Einschätzung des exakten Risikoausmaßes und der Grund für das erhöhte Risiko ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Sulpirid ist nicht für die Behandlung von Verhaltensstörungen in Zusammenhang mit Demenz zugelassen.

### ***Venöse Thromboembolie***

Antipsychotika, inklusive Sulpirid, können mit dem Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) in Zusammenhang gebracht werden, die manchmal tödlich ausgehen.

Insofern Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für eine VTE aufweisen, sollen alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Sulpirid genau bestimmt und Vorbeugungsmaßnahmen getroffen werden.

### ***Patienten mit zerebrovaskulärer Beeinträchtigung***

Bei längerer zumeist hoch dosierter Therapie wurde in Einzelfällen eine irreversible Spätdyskinesie (extrapyramidal-motorische Störungen vornehmlich im Mund-, Gesichts- und Extremitätenbereich) beobachtet. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Antiparkinson-Arzneimitteln nicht angezeigt, da diese entweder keine Wirkung zeigen oder eine Verschlechterung hervorrufen können. Frauen sowie ältere Menschen scheinen davon eher betroffen zu sein. Der Patient muss regelmäßig auf sich entwickelnde Symptome, die manchmal erst nach Abschluss der Behandlung auftreten, untersucht werden.

Neuroleptika, einschließlich Sulpirid, können die epileptogene Reizschwelle senken; es wurden einige Fälle von Krämpfen unter Sulpirid berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Epilepsie in der Anamnese sollten daher während einer Sulpirid-Therapie engmaschig überwacht werden.

### ***Schizophrene Psychosen***

Bei Patienten mit schizophrenen Psychosen, die mit Erregung oder Aggressivitätssymptomen einhergehen, kann Dogmatil in Kombination mit einem Sedativum angewendet werden.

### ***Eingeschränkte Nierenfunktion***

Da Sulpirid überwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, muss bei eingeschränkter Nierenfunktion die Dosierung entsprechend reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei starker Einschränkung der Nierenfunktion sollte Sulpirid abgesetzt werden.

### ***Mögliche hämatologische Veränderungen***

Es wurde von Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose in Verbindung mit Antipsychotika, einschließlich Sulpirid, berichtet. Ungeklärte Infektionen oder Fieber können ein Hinweis auf eine Blutdyskrasie sein (siehe Abschnitt 4.8) und erfordern eine sofortige hämatologische Untersuchung.

### ***Anticholinergischer Effekt***

Sulpirid muss bei Patienten mit Glaukom, Ileus, angeborener Stenose des Verdauungstraktes, Harnverhalten oder Prostatahyperplasie in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

Insbesondere beim Auftreten folgender Nebenwirkungen ist die Dosis zu reduzieren oder Sulpirid abzusetzen: Sehstörungen, Miktionsstörungen, Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme, Blutdruckabfall, erhöhter Blutdruck. Als Gegenmittel kann ein Anticholinergikum angewendet werden. Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten solcher Nebenwirkungen den Arzt aufzusuchen.

### ***Bluthochdruckpatienten***

Sulpirid muss bei Bluthochdruckpatienten mit Vorsicht angewendet werden, v. a. bei älteren Patienten, aufgrund des Risikos einer hypertensiven Krise. Diese Patienten müssen entsprechend überwacht werden.

### ***Brustkrebs***

Sulpirid kann einen Anstieg der Prolaktin-Konzentration im Blut verursachen. Deshalb sollte bei Patientinnen, die Brustkrebs hatten oder die ein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigen, eine Therapie mit dem Arzneimittel sorgfältig überwacht werden.

### ***Weitere Hinweise:***

Bestimmte unerwünschte Wirkungen treten dosisabhängig auf und äußern sich, insbesondere bei hoher Dosierung, als extrapyramidal-motorische Störungen (siehe Abschnitt 4.8). Als Gegenmittel kann z. B. Akineton i. v. angewendet werden. Daher ist der Patient anzuweisen, beim Auftreten solcher Nebenwirkungen den behandelnden Arzt aufzusuchen.

### **Empfohlene Kontrollen**

Da bei Patienten, die mit atypischen antipsychotischen Wirkstoffen behandelt wurden, das Auftreten von Hyperglykämie berichtet wurde, sollte bei Personen mit Diabetes mellitus oder einem Diabetes-mellitus-Risiko, die mit Sulpirid behandelt werden, der Blutzuckerspiegel überwacht werden.

Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes sowie der Nieren- und Kreislauffunktion werden empfohlen.

### ***Kinder und Jugendliche***

Bei Kindern wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Sulpirid bisher nicht ausreichend untersucht. Die Behandlung von Schizophrenien bei Kindern ab 6 Jahren und Jugendlichen bis 18 Jahren darf daher nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Für die Anwendung von Sulpirid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in den anderen Indikationen liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor.

### ***Laktose***

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### ***Kontraindizierte Kombinationen***

Levodopa, Parkinsonmittel (einschließlich Ropinirol): Die gleichzeitige Verabreichung von Sulpirid und Levodopa oder Parkinsonmittel (einschließlich Ropinirol) ist kontraindiziert, da ein wechselseitiger Antagonismus zwischen beiden Wirkstoffen besteht (siehe Abschnitt 4.3).

##### ***Nicht empfohlene Kombinationen***

Die Kombination mit Arzneimitteln, die die Erregungsleitung am Herzen beeinflussen und zu schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) führen können, wird nicht empfohlen:

- Bradykardie-induzierende Arzneimittel wie Betablocker, bestimmte Calciumkanalblocker (Diltiazem und Verapamil), Clonidin, Guanfacin, Digitalisglykoside,
- Hypokaliämie-induzierende Arzneimittel wie Diuretika, stimulierende Laxantien, i. v. Gabe von Amphotericin B, Glukokortikoide, Tetracosactide. Eine Hypokaliämie muss behandelt werden.
- Antiarrhythmika der Klasse Ia (Chinidin, Disopyramid) und der Klasse III (Amiodaron, Sotalol),
- weitere Arzneimittel wie Pimozid, Sultoprid, Haloperidol, trizyklische Antidepressiva, Lithium, Bepridil, Cisaprid, Thioridazin, Methadon, i. v. Gabe von Vincamin bzw. Erythromycin, Halofantrin, Pentamidin oder Sparfloxacin.

Alkohol: Alkohol verstärkt die sedative Wirkung von Neuroleptika, deshalb ist die Konsumation von alkoholischen Getränken sowie alkoholhaltigen Arzneimitteln zu vermeiden.

##### ***In Kombination müssen berücksichtigt werden:***

Antihypertonika: Sulpirid kann die Wirkung von blutdrucksenkenden Arzneimitteln abschwächen oder zu einem krisenhaften Blutdruckanstieg führen.

ZNS-dämpfende Mittel: Sulpirid verstärkt die sedierende Wirkung von zentraldämpfenden Arzneimitteln (Schlafmittel, Beruhigungsmittel, Tranquilizer, bestimmte Antihistaminika u. a.)

ZNS-stimulierende Mittel: Sulpirid kann in Verbindung mit Arzneimitteln, die stimulierend auf das Zentralnervensystem wirken (z. B. Appetitzügler, Asthmamittel), verstärkte Unruhe, Nervosität, Angst und Erregung bewirken.

Antazida und Sucralfate: Bei gleichzeitiger Einnahme von aluminiumhaltigen, magensäurebindenden Arzneimitteln (Antazida oder Sucralfate) ist die Resorption von Sulpirid vermindert. Daher sollte Sulpirid mindestens 2 Stunden vor der Verabreichung von Antazida oder Sucralfaten eingenommen werden.

Lithium: Lithium erhöht das Risiko von extrapyramidalen Nebenwirkungen. Ein Abbruch der Behandlung mit beiden Arzneimitteln wird beim Auftreten von ersten Anzeichen einer Neurotoxizität empfohlen.

#### 4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### ***Schwangerschaft***

Es liegen nur sehr begrenzte klinische Daten zu Schwangerschaften unter Sulpirid vor. Die Unbedenklichkeit von Sulpirid in der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht belegt.

Sulpirid ist plazentagängig.

Tierexperimentelle Studien sind bezogen auf Reproduktionstoxizität ungenügend (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Sulpirid wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksamen Verhütungsmittel anwenden, nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko.

Neugeborene, die während des dritten Schwangerschaftstrimesters Antipsychotika (einschließlich Dogmatil) ausgesetzt waren, sind nach der Geburt durch Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein können (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden Fälle von Unruhe, Hypertonie, Hypotonie, Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Schwierigkeiten beim Füttern berichtet. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen.

### ***Stillzeit***

Sulpirid geht in recht großen Mengen in die Muttermilch über, in einigen Fällen über den akzeptierten Wert von 10% der gewichtsangepassten Dosis der Mutter, die Blutkonzentration bei gestillten Säuglingen wurde allerdings nicht ausgewertet. Es gibt nicht ausreichende Information über die Effekte von Sulpirid auf Neugeborene/Säuglinge. Es muss entschieden werden, ob das Stillen eingestellt oder auf die Sulpirid-Therapie verzichtet wird, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen sind.

### ***Fertilität***

Eine Abnahme der Fertilität, die mit den pharmakologischen Wirkungen der Substanz (Prolaktin-vermittelter Effekt) in Zusammenhang steht, wurde bei behandelten Tieren beobachtet.

### **4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Wegen des Auftretens zentralnervöser Symptome wie Schwindel, Müdigkeit oder Erregungszustände kann Sulpirid 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 im verstärkten Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

### **4.8. Nebenwirkungen**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde 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).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Leukopenie			Neutropenie, Agranulozytose
<i>Erkrankung des Immunsystems</i>					Anaphylaktische Reaktionen: Urtikaria, Dyspnoe, Hypotonie, anaphylaktischer Schock
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Hyperprolaktinämie				
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Insomnia				Verwirrung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Mundtrockenheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Sedierung, Schwindel, Benommenheit, extrapyramidale Störungen: medikamentöses Parkinson-Syndrom (Tremor, Rigor, Hypoakinese, Hypertonie, Hypersalivation) im Extremitäten- und Gesichtsbereich, Erregungszustände mit innerer Unruhe und Unfähigkeit zum Sitzen (Akathisie), Tremor	Frühdyskinesien (z. B. Zungenschlund-, Blick-, Kiefermuskelkrämpfe, Schiefhals, Versteifung der Rückenmuskulatur, torsionsdystonische Bewegungsabläufe der oberen Extremitäten), Nervosität, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Bluthochdruck, Dystonie	Okulogyre Krise	Krampfanfälle, malignes neuroleptisches Syndrom	Hypokinesie, Spätdyskinesie (extrapyramidale motorische Störungen, vornehmlich im Mund- und Gesichtsbereich und Extremitätenbereich)
<i>Augenerkrankungen</i>		Sehstörungen			
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörung</i>					Hyponatriämie, Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormon Sekretion (SIADH)

<i>Herzerkrankungen</i>	Tachykardie		Ventrikuläre Arrhythmie, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardien		QT-Verlängerung, Herzstillstand, Torsade de pointes, plötzlicher Tod
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Blutdruckabfall, Blutdrucksteigerung, orthostatischer Blutdruckabfall			Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose), Blutdruckanstieg
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>					Aspirations-Pneumonie (hauptsächlich in Verbindung mit anderen ZNS-Beruhigungsmitteln)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	übermäßige Speichelsekretion, Obstipation, gastrointestinale Störungen, Übelkeit, Erbrechen				
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Erhöhung der Leberenzymwerte				Hepatozelluläre, cholestatische oder gemischte Leberschädigung
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Makulo-papuläre Hautreaktionen				Allergische Hautreaktionen: Hautjucken, Exantheme
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>					Torticollis, Trismus, Rhabdomyolyse
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>		Miktionsstörungen			

<i>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</i>					Extrapyramidale Symptome bei Neugeborenen, Entzugssyndrom bei Neugeborenen
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Brustschmerzen, Galaktorrhö	Brustvergrößerung, Amenorrhö, Orgasmus- und Erektionsstörungen			Gynäkomastie, Dysmenorrhö
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Gewichtszunahme	Appetitsteigerung			Hyperthermie
<i>Untersuchungen</i>					Erhöhter Kreatinphosphokinase Serumspiegel

### **Erkrankungen des Nervensystems**

*Sehr selten:* Malignes neuroleptisches Syndrom.

*Nicht bekannt:* Hypokinesie, Spätdyskinesie (wurden berichtet nach Neuroleptika-Verabreichung von mehr als 3 Monaten, so wie bei allen Neuroleptika). Antiparkinson-Medikation ist ineffektiv oder kann eine Verschlechterung der Symptome hervorrufen, Krämpfe.

### **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 über das :

*Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 Wien  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: [www.basg.gv.at/](http://www.basg.gv.at/)*

anzuzeigen

## **4.9. Überdosierung**

### **Symptome**

Erfahrungen mit Sulpirid-Überdosierungen sind nur begrenzt.

Im Fall einer Überdosierung können Bewegungsstörungen mit spastischem Schiefhals, Vorfall der Zunge und Trismus auftreten. Einige Patienten können lebensbedrohliche Parkinson-Manifestationen und Koma entwickeln.

Todesfälle wurden hauptsächlich in Kombination mit anderen psychotropen Wirkstoffen berichtet.

Der in der Literatur beschriebene toxische Dosisbereich beim Menschen reicht von 1 bis 16 g Sulpirid.

Über folgende dosisabhängige klinische Symptome einer Überdosierung wurde berichtet:

1 bis 3 g Sulpirid: Unruhe, Bewusstseinstörung und extrapyramidale Störungen.

3 bis 7 g Sulpirid: Erregung, Verwirrtheit und die extrapyramidalen Störungen können verstärkt auftreten.

Dosen von mehr als 7 g Sulpirid können darüber hinaus Koma und Blutdruckabfall hervorrufen.

## **Therapie**

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Behandlung erfolgt nur symptomatisch. Entsprechende unterstützende Maßnahmen sind einzuleiten. Engmaschige Überwachung der Vital- und Herzfunktionen (Risiko der QT-Intervallverlängerung und daraus resultierende ventrikuläre Arrhythmie) sind zu empfehlen, bis sich der Patient erholt hat. Im akuten Fall oraler Überdosierung empfiehlt sich eine frühzeitige Magenspülung, bei bewusstseinsgetrübten oder komatösen Patienten unter Aspirationsschutz! Die Anwendung von Emetika wird nicht empfohlen.

Beim Auftreten ausgeprägter extrapyramidal-motorischer Störungen in Form eines hyper- oder dyskinetischen Syndroms können Anticholinergika eingesetzt werden. Intensivpflege und -überwachung des Patienten (Herz-Kreislauf-Atemfunktionen) ist erforderlich. Je nach Vergiftungsbild sind Leber- und Nierenfunktion zu kontrollieren. Eine forcierte Diurese mit alkalisierenden Infusionslösungen kann sinnvoll sein.

Sulpirid ist teilweise dialysierbar.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika, Benzamide,

ATC-Code: N05AL01.

Sulpirid ist ein schwaches bis mittelstarkes Neuroleptikum und gehört zur Gruppe der substituierten Benzamide. Sulpirid wirkt über die Blockade der D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Es reichert sich mehr im mesolimbischen als im nigrostriären System an. Möglicherweise treten aufgrund dieser, von den klassischen Neuroleptika abweichenden, lokalen Verteilung extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen seltener auf.

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte Sulpirid folgende Eigenschaften:

- keine kataleptogene Wirkung,
- keinen Einfluss auf die Dopamin-empfindlich reagierenden Adenylat-Cyclase-Systeme,
- keinen Einfluss auf den Umsatz von Norepinephrin und Serotonin,
- keine Bindung an die cholinergen, muskarinergen und GABA-Rezeptoren.

Durch Sulpirid wird über eine Blockade von Dopaminrezeptoren im tuberoinfundibulären System die Prolaktinkonzentration relativ stark erhöht.

In niedriger Dosierung scheint Sulpirid eine antidepressive Wirkung zu haben, weil dann wahrscheinlich die durch Blockade präsynaptischer Dopaminrezeptoren verursachte gesteigerte Neurotransmitterfreisetzung die Antagonisierung postsynaptischer Rezeptoren funktionell überwiegt. Erst ab höheren Dosen von 300 bis 600 mg beeinflusst Sulpirid die schizophrene Symptomatik. Dies erklärt die dosisabhängig unterschiedlich zur Wirkung kommenden neuroleptischen und wahrscheinlich antidepressiven wie antivertiginösen Effekte.

Bei älteren Patienten, die aufgrund einer demenzbezogenen Psychose mit antipsychotischen Wirkstoffen behandelt wurden, besteht ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Auswertungen von placebokontrollierten Studien (durchschnittliche Dauer 10 Wochen), die hauptsächlich an Patienten, die mit atypischen antipsychotischen Wirkstoffen behandelt wurden, durchgeführt wurden, ergaben ein Mortalitätsrisiko, das um das 1,6- bis 1,7-Fache höher war als bei placebobehandelten Patienten. Im Verlauf einer typischen kontrollierten klinischen 10-Wochen-Studie ergab sich eine Todesrate von 4,5 % bei Patienten mit Wirkstoffbehandlung gegenüber 2,6 % in der Placebogruppe. Wenngleich die Todesursachen in den klinischen Studien mit atypischen Antipsychotika sehr variabel waren, traten die meisten Todesfälle entweder im Zusammenhang mit kardiovaskulären (z. B. Herzinfarkt, plötzlicher Tod) oder infektiösen Ereignissen (z. B. Pneumonie) auf. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass, ähnlich wie bei der Behandlung mit atypischen antipsychotischen Wirkstoffen, die Todesrate bei der Behandlung mit konventionellen antipsychotischen Wirkstoffen ansteigen kann.

Inwieweit die Befunde einer erhöhten Mortalität in den Beobachtungsstudien auf die Behandlung mit antipsychotischen Wirkstoffen oder aber auf die jeweiligen Patientenkriterien zurückzuführen sind, ist unklar (siehe Abschnitt 4.4).

## 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption:

Sulpirid ist eine hydrophile Substanz mit geringer Lipidlöslichkeit. Nach intramuskulärer Injektion wird Sulpirid eher resorbiert als nach oraler Gabe, maximale Plasmaspiegel werden innerhalb von 10 bis 30 Minuten erreicht.

### Verteilung:

Im Steady State liegt die Plasmakonzentration bei oraler Verabreichung von 800 mg/Tag in der Größenordnung von 2 µg/ml.

Sulpirid zeigt kaum Plasmaproteinbindung, das Verteilungsvolumen liegt bei ca. 1 bis 2,7 l pro kg.

### Biotransformation:

Studien zufolge werden nur ca. 5 % der oral verabreichten Dosis beim Menschen metabolisiert.

Beim Menschen wurden bislang keine Metaboliten bestimmt. Bei Hund und Ratte wurden zwar Metaboliten identifiziert, jedoch deren pharmakologische Aktivität bislang nicht untersucht.

### Elimination:

Sulpirid wird rasch und überwiegend renal eliminiert. Bis zu 95 % des systemisch verfügbaren Sulpirid wird unverändert über die Nieren eliminiert. Beim Gesunden betrug die totale wie die renale Clearance etwa 7,5 l/h. Etwa 80 % der im Urin ausgeschiedenen Substanz finden sich bereits in den ersten 24 Stunden nach Verabreichung des Präparates. In Kinetikstudien wurde beobachtet, dass die Harnausscheidung nach oraler Gabe langsamer verläuft als nach i. m. oder i. v. Gaben. 30 bis 50 % der verabreichten Dosis werden im Harn, der Rest im Stuhl ausgeschieden.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt durchschnittlich etwa 8 Stunden (7,2 bis 10 h).

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und bei älteren Patienten ist von einer verlangsamten Elimination im Harn und Kumulationsgefahr auszugehen, obwohl bislang keine ausreichenden klinischen Berichte vorliegen. In einer Kinetikstudie wurden nach Einmalgabe von 100 mg Sulpirid i. v. an 18 Patienten mit unterschiedlicher Kreatinin-Clearance (< 60 ml/min) versus 6 gesunden Probanden nach dem Kruskal-Wallis-Test statistisch signifikante Differenzen festgestellt: Gegenüber den Gesunden waren die Werte  $t_{1/2}$  (von 6 h auf 26 h), MRT (von 7,3 h auf 35 h), AUC (von 16 auf 56 mg/l\*h) erhöht und die totale Clearance (von 7,6 auf 2,2 l/h), renale Clearance (von 5,8 auf 0,5 l/h), unveränderte Muttersubstanz (von 88 % auf 26 %) reduziert. Daraus schlossen die Autoren, dass bei schwerer Niereninsuffizienz die Sulpirid-Dosis sowohl nach parenteraler wie oraler Gabe bei Langzeitanwendung um 35 bis 70 % reduziert werden sollte.

## 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien zur akuten und chronischen Toxizität sowie Untersuchungen zur Genotoxizität von Sulpirid lassen kein spezielles Risiko für den Menschen erkennen.

Unter Sulpirid kommt es zu einer erhöhten Prolaktinausschüttung. Diese bedingt das Auftreten von Mammatumoren in präklinischen Kanzerogenitätsstudien. Eine Hyperprolaktinämie kann beim Menschen eine schlechtere Prognose für einen bereits bestehenden Mammatumor darstellen. Die Relevanz der prolaktinbedingten Tumorentstehung beim Menschen ist unklar.

In Kanzerogenitätsversuchen an Wistar-Ratten kam es unter Sulpirid-Gabe dosisabhängig zu vermehrtem Auftreten von Inselzelltumoren der Bauchspeicheldrüse. Eine direkte stimulierende Wirkung auf das Teilungswachstum der Inselzellen konnte ausgeschlossen werden. Bei dem Tumorstadium handelt es sich um ein speziesspezifisches und durch den Rattenstamm beeinflusstes Phänomen. In ähnlichen Versuchen an einem anderen Rattenstamm und an Mäusen wurden keine erhöhten Tumorraten der Bauchspeicheldrüse nachgewiesen.

Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand ist die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen als irrelevant anzusehen.

Reproduktionsstudien wurden bei Maus, Ratte und Kaninchen mit oraler und subkutaner Gabe durchgeführt. In der Ratte waren die Fertilität und das Reproduktionsverhalten ab einer Dosis von 40 mg/kg dosisabhängig beeinträchtigt. Der Effekt war nach 4 Wochen reversibel. Eine Verzögerung der Geburt wurde nach oraler Gabe bei 640 mg/kg beobachtet und bei subkutaner Gabe ab einer Dosis von

80 mg/kg. Diese Effekte stehen in Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung auf die Prolaktinsekretion. In keiner der 3 Spezies zeigten sich im Dosisbereich bis zu 640 mg/kg embryotoxische oder teratogene Effekte.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

Kapselinhalt:

Laktose-Monohydrat, Methylcellulose, Talkum, Magnesiumstearat.

Kapselhülle:

Gelatine, Titandioxid (E 171).

### **6.2. Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3. Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5. Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackungen (PVC/Aluminiumfolie) zu 50 und 100 Kapseln.

### **6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Elisabeth-Selbert-Straße 23

40764 Langenfeld

Deutschland

Tel. +49 2173 / 1060 - 0

Fax +49 2173 / 1060 - 333

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

16.835

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Oktober 1980

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Mai 2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

September 2023

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.