

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MERESASUL 50 mg - Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 50 mg Sulpirid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Laktose-Monohydrat: 176,9 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Aussehen: blau-weiße Hartkapseln

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Depressive Erkrankungen, wenn die Behandlung mit einem anderen Antidepressivum erfolglos war
- Peripher-labyrinthäre Schwindelzustände wie bei Morbus Ménière .

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierungsrichtlinien:

Die Dosierung und Anwendungsdauer richten sich nach der individuellen Reaktionslage des Patienten sowie Art und Schwere des Krankheitsbildes.

Behandlung von depressiven Erkrankungen:

Die Behandlung wird einschleichend mit 1 bis 3 Hartkapseln MERESASUL (entsprechend 50 - 150 mg Sulpirid/ Tag) begonnen.

In der Regel beträgt die Erhaltungsdosis für Erwachsene 3mal täglich 1 - 2 Hartkapseln MERESASUL (entsprechend 150 - 300 mg Sulpirid/Tag).

Höhere Tagesdosen sind in der Regel nicht erforderlich und werden im Einzelfall durch den Arzt festgelegt.

Behandlung von Schwindelzuständen:

Die Behandlung wird bei Erwachsenen einschleichend mit 1 bis 3 Hartkapseln MERESASUL (entsprechend 50 - 150 mg Sulpirid/Tag) begonnen.

In der Regel beträgt die Erhaltungsdosis für Erwachsene 3mal täglich 1 - 2 Hartkapseln MERESASUL (entsprechend 150 - 300 mg Sulpirid/Tag).

Hinweise:

Ältere Patienten:

Ältere Patienten erhalten die Hälfte der oben angegebenen Erwachsenenendosis.

Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre:

MERESASUL 50 mg - Kapseln sind für diese Altersgruppe nicht geeignet.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhalten - abhängig vom Schweregrad der Einschränkung - niedrigere Tagesdosen.

Folgende Richtwerte sind 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

Art und Dauer der Anwendung:

MERESASUL ist unzerkaut mit Flüssigkeit einzunehmen. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Der behandelnde Arzt bestimmt die Menge der täglichen Einnahme und die Dauer der Behandlung je nach dem Verlauf des Krankheitsbildes des Patienten.

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

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

Wegen der zentralerregenden Wirkungen von Sulpirid empfiehlt es sich, die letzte Dosis in der Regel vor 16.00 Uhr einzunehmen, um Schlafstörungen zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

MERESASUL darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Sulpirid oder Benzamidderivate oder eine der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuter Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika(Opiate)- und Psychopharmaka-Intoxikationen
- maniformen Psychosen
- hirnorganischen Erkrankungen, insbesondere des Alters, die mit Erregungszuständen einhergehen (organisches Psychosyndrom)
- Krampfanfällen (z. B. Epilepsie)
- bestehender Hyperprolaktinämie
- Tumoren der Nebennieren (Phäochromozytome)
- prolaktinabhängigen Tumoren sowie allen Mamatumoren
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

- Morbus Parkinson
- Kombination mit Levodopa

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

MERESASUL darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- jüngeren Frauen mit Störungen der Monatsblutungen (Zyklusstörungen)
- 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 neuroleptischen Syndrom in der Anamnese
- Vorliegen kardialer Störungen, Bradykardie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und bei kongenitaler oder erworbener QT-Verlängerung. Das Risiko von schweren ventrikulären Arrhythmien wie Torsade de pointes ist 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 auszuschließen. Bradykardie (< 55 bpm), Hypokaliämie, kongenitale QT-Verlängerung sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Bradykardie (< 55 bpm), Hypokaliämie, Verlangsamung der intrakardialen Erregungsleitung oder eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen können (siehe Abschnitt 4.5).

Da Sulpirid überwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion (Niereninsuffizienz) die Dosis vom Arzt vermindert, bei starker Einschränkung der Nierenfunktion sollte Sulpirid nach ärztlicher Anordnung abgesetzt werden.

Besondere Vorsicht ist auch geboten bei Anwendung von Sulpirid an Patienten mit Glaukom, Pylorusstenose, Harnverhalten und Prostatahypertrophie in der Anamnese.

Die Kapseln enthalten Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten MERESASUL nicht einnehmen.

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

In sehr seltenen Fällen kann es unter Behandlung mit Neuroleptika, zu denen Sulpirid gehört, zu einem malignen neuroleptischen Syndrom kommen (lebensbedrohlicher Zustand, charakterisiert durch Hyperthermie, Rigor und vegetative Störungen). Daher sind die Patienten anzuweisen, beim Auftreten derartiger Symptome sofort MERESASUL abzusetzen und den Arzt aufzusuchen. Beim Auftreten dieser Erscheinungen sind sofort intensivmedizinische Maßnahmen einzuleiten.

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.

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

Bei längerer zumeist hochdosierter Therapie wurde in Einzelfällen eine irreversible Spätdyskinesie (extrapyramidal-motorische Störungen vornehmlich im Mund-, Gesichts- und Extremitätenbereich)

beobachtet. In Fällen von Spätdyskinesien ist die Behandlung mit Antiparkinson-Mitteln 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 (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Epilepsie in der Anamnese sollten daher während einer Sulpirid-Therapie engmaschig überwacht werden.

In randomisierten klinischen Studien vs. Plazebo 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 zur Gänze ausgeschlossen werden. Deshalb sollte Sulpirid bei Patienten mit Schlaganfall-Risiko nur mit entsprechender Vorsicht angewendet werden.

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.

Antipsychotika, inklusive Sulpirid können mit dem Auftreten von Thromboembolien (VTE) in Zusammenhang gebracht werden.

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

Mögliche hämatologische Veränderungen: Es wurde von Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose mit Antipsychotika, einschließlich Sulpirid berichtet. Ungeklärte Infektionen oder Fieber können ein Hinweis auf eine Blut-Dyskrasie sein (siehe Abschnitt 4.8) und erfordern eine sofortige hämatologische Untersuchung.

Erhöhte Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz

Die Daten zweier großer Beobachtungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz, die mit konventionellen (typischen) Antipsychotika behandelt wurden, ein geringfügig erhöhtes Sterbe-Risiko im Vergleich zu unbehandelten Patienten aufwiesen. Es gibt nur unzureichende Daten für eine sichere Einschätzung des exakten Risiko-Ausmaßes und der Grund für das erhöhte Risiko ist nicht bekannt.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

Levodopa: Die gleichzeitige Verabreichung von Sulpirid und Levodopa 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, Bepriidil, Cisaprid, Thioridazin, Methadon, i.v.-Gabe von Vincamin bzw. Erythromycin, Halofantrin, Pentamidin oder Sparfloxacin.

Alkohol: Alkohol verstärkt die sedative Wirkung von Neuroleptika.

In Kombination muss 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 Sucralfat: 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sulpirid ist in der Schwangerschaft kontraindiziert, da keine Erfahrungen mit einer Anwendung an schwangeren Frauen vorliegen und es im Tierversuch unzureichend geprüft wurde (siehe Abschnitt 5.3). Sulpirid passiert die Plazenta. Es liegen Fallberichte über das Auftreten extrapyramidal-motorischer Symptome bei Neugeborenen vor, deren Mütter über längere Zeit mit hohen Dosen von Neuroleptika behandelt worden waren.

Neugeborene, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika (inklusive Sulpirid) ausgesetzt waren, haben nach der Geburt ein Risiko für Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein können. Es wurden Fälle von Unruhe, Störungen des Muskeltonus (zu hoch oder zu niedrig), Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Schwierigkeiten beim Füttern berichtet. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen.

Stillzeit

Sulpirid ist in der Stillzeit kontraindiziert, da die durch die Muttermilch aufgenommene Arzneimittelmenge ausreichen kann, um beim Säugling pharmakologische Effekte zu induzieren.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wegen des Auftretens zentralnervöser Symptome wie Schwindel, Müdigkeit oder Erregungszustände kann dieses Arzneimittel 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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 , < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 , < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000

Mit folgenden Nebenwirkungen ist besonders zu Beginn der Behandlung zu rechnen:

Erkrankungen des Nervensystems

- Häufig: Übelkeit, Mundtrockenheit oder übermäßige Speichelsekretion, Transpiration, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, herabgesetzte körperliche Aktivität (Hypokinesie)
- Gelegentlich: Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme.
Dosisabhängige schwerwiegende unerwünschte Wirkungen, die sich insbesondere unter hohen Dosen, als extrapyramidal-motorische Störungen äußern, wie z. B. medikamentöses Parkinson-Syndrom (Tremor, Rigor, Akinese) im Extremitäten- und Gesichtsbereich, Früh dyskinesien (z. B. Zungen-Schlund-, Blick-, Kiefermuskelkrämpfe, Schiefhals, Versteifung der Rückenmuskulatur, torsionsdystonische Bewegungsabläufe der oberen Extremitäten), Erregungszuständen mit innerer Unruhe und Unfähigkeit zum Sitzen (Akathisie), Nervosität, Schlaf- und Konzentrationsstörungen.
- Sehr selten: Bei längerer zumeist hochdosierter Therapie kann eine irreversible Spätdyskinesie (extrapyramidal-motorischer Störungen vornehmlich im Mund- und Gesichts- und Extremitätenbereich) auftreten. Frauen sowie ältere Menschen scheinen davon eher betroffen zu sein. Über Einzelfälle wurde berichtet. Der Patient muss regelmäßig auf sich entwickelnde Symptome, die manchmal erst nach Abschluss der Behandlung auftreten, untersucht werden.
Zerebrale Krampfanfälle

Hinweise:

In sehr seltenen Fällen kann es unter der Behandlung mit Neuroleptika, zu denen Sulpirid gehört, zu einem malignen neuroleptischen Syndrom (lebensbedrohlicher Zustand mit hohem Fieber, Muskelsteifigkeit bis hin zu Bewusstseinsstörungen, etc.) kommen. Ein Bericht über das Auftreten des Syndroms unter der Behandlung mit Sulpirid liegt in der Literatur vor. Daher sind die Patienten anzuweisen, beim Auftreten derartiger Symptome sofort Sulpirid abzusetzen und den Arzt aufzusuchen. Beim Auftreten dieser Erscheinungen sind sofort intensivmedizinische Maßnahmen einzuleiten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen

Herzerkrankungen:

Häufig: Tachykardie

Gelegentlich: Blutdruckabfall oder - insbesondere bei erhöhtem Blutdruck- Blutdrucksteigerung. Ein orthostatischer Blutdruckabfall ist beschrieben worden.

Sehr selten: Einzelne Fälle einer QT-Verlängerung sowie von Torsade de pointes wurden berichtet.

Endokrine Erkrankungen:

Sulpirid besitzt besonders ausgeprägte Wirkungen auf den Hormonhaushalt. Diese äußern sich in Form von Brustschmerzen, Spannungsgefühl in der Brust, Vergrößerung der Brustdrüse und Milchfluss (Mastopathie, Gynäkomastie, Galaktorrhoe). Bei Frauen kommt es zu Störungen bzw. Ausbleiben der Monatsblutungen (Dysmenorrhoe, Amenorrhoe), bei Männern zu einer Abnahme der Libido und Potenz. Diese Störungen bilden sich nach Absetzen von Sulpirid in der Regel in kurzer Zeit wieder zurück.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Obstipation, gastrointestinale Störungen mit Übelkeit und Erbrechen

Erkrankungen der Niere und der Harnwege

Gelegentlich: Miktionsstörungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sulpirid kann allergische Hautreaktionen in Form von Hautjucken und Hautausschlägen (Exanthem) hervorrufen.

Gefäßerkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt: Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose)

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Entzugssyndrom bei Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4).

Insbesondere bei Sehstörungen, Miktionsstörungen, Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme, Blutdruckabfall oder- insbesondere bei erhöhtem Blutdruck - ist die Dosis zu reduzieren oder Sulpirid ganz abzusetzen. Als Gegenmittel kann z. B. Biperiden i.v. angewendet werden. Daher ist der Patient anzuweisen, beim Auftreten von solchen Nebenwirkungen den behandelnden Arzt aufzusuchen.

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 nachfolgend angeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Inst. Pharmakovigilanz

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Überdosierung und Intoxikation sollte an das Vorliegen einer Mehrfachintoxikation, beispielsweise bei Einnahme mehrerer Arzneimittel in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Symptome einer Überdosierung:

Angaben zu schwerwiegenden Komplikationen durch eine Überdosierung mit Sulpirid liegen bisher nicht vor. Der in der Literatur beschriebene toxische Dosisbereich beim Menschen reicht von 1 - 16 g Sulpirid.

Über folgende dosisabhängige klinische Symptome einer Vergiftung wurde in der Literatur berichtet: Nach Einnahme einer Einzeldosis von 1 - 3 g Sulpirid traten Unruhe, Bewusstseinstörungen und extrapyramidale Störungen auf, Dosen von 3 - 7 g Sulpirid können Erregung, Verwirrtheit und die extrapyridalen Störungen verstärken. Dosen von mehr als 7 g Sulpirid können darüber hinaus Koma und Blutdruckabfall hervorrufen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Im akuten Fall oraler Überdosierung empfiehlt sich eine frühzeitige Magenspülung. Die Anwendung von Emetika wird in Literaturberichten nicht empfohlen.

Beim Auftreten ausgeprägter extrapyramidal-motorischer Störungen in Form eines hyper- oder dyskinetischen Syndroms können Antiparkinson-Mittel eingesetzt werden (z. B. Biperiden). 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. Spezielle Antidota sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, ATC-Code: N05 AL 01

Sulpirid ist ein schwaches bis mittelstarkes Neuroleptikum und gehört zur Gruppe der substituierten Benzamide.

Sulpirid wirkt über die Blockade der D₂-Rezeptoren.

Es reichert sich mehr im mesolimbischen als im nigrostriatären 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-Zyclase-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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

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

Distribution

Im steady-state liegt die Plasmakonzentration bei oraler Verabreichung von 800 mg/Tag in der Größenordnung von 2 µg/ml.

Metabolisierung

Sulpirid zeigt kaum Plasmaproteinbindung, das Verteilungsvolumen liegt bei ca. 1 - 2,7 l pro kg. Studien zufolge werden nur ca. 5 % der oral verabreichten Dosis beim Menschen metabolisiert.

Beim Menschen wurden bislang keine Metabolite bestimmt. Bei Hund und Ratte wurden zwar Metabolite 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 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 - 10 h, bei der Lösung 9,5 - 10,2 h).

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wie bei Älteren ist von einer verlangsamten Elimination im Harn und Kumulationsgefahr auszugehen, obwohl bislang keine ausreichenden klinischen Berichte vorliegen. In einer Kinetikstudie wurde nach Einmalgabe von 100 mg Sulpirid i.v. an 18 Patienten mit unterschiedlicher Kreatinin-Clearance (weniger als 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 x 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 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 Kanzerogenitätsstudien am Versuchstier. Eine Hyperprolaktinämie kann beim Menschen eine schlechtere Prognose für einen bereits bestehenden Mammatumor darstellen.

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 Tumorwachstum 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.

Sulpirid wurde unzureichend auf mögliche embryotoxische Wirkungen geprüft. Nach Sulpiridexposition im letzten Trächtigkeitsdrittel, wurden bei Rattenfeten erhöhte Prolaktinkonzentrationen und ein erhöhtes Körpergewicht festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Laktose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat, Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Gelatine, Farbstoffe: Indigotin (E 132), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit Polyvinylchlorid-Aluminium-Blisterpackungen.

Packungen mit 50 und 100 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SANOVA Pharma GesmbH,
Haidestraße 4
A - 1110 Wien
Austria
Tel.-Nr.: +43 (0)1 - 801 04 - 0
Fax.Nr.: +43 (0)1 - 804 29 04
e-mail: sanova.pharma@sanova.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

17.247

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. November 1982
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Jänner 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig