ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Delpral Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle zu 2 ml enthält 111,1 mg Tiapridhydrochlorid (entsprechend 100 mg Tiaprid) in isotoner wässriger Lösung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Ampulle zu 2 ml enthält 5 mg Natriumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose bis nahezu farblose Lösung ohne sichtbare Partikel.

Der pH-Wert beträgt 4,0–7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene und Jugendliche (12–18 Jahre):

Delpral wird angewendet bei:

- Kurzzeitiger Behandlung von Erregungszuständen und Aggressivität bei alkoholkranken Patienten
- schwerwiegende Chorea bei Chorea-Huntington

Ältere Patienten

Delpral ist für die Kurzzeitbehandlung von Erregungszuständen und Aggressivität bei älteren Patienten angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist individuell einzustellen.

Erwachsene und Jugendliche (12–18 Jahre):

Chorea Huntington: 300–1200 mg/Tag.

Psychomotorische Störungen, die durch das Alter verursacht werden: 200–400 mg/Tag.

Psychomotorische Störungen bei chronischem Alkoholismus: 300–400 mg/Tag.

Ältere Patienten

Die Anfangsdosis beträgt 100 mg täglich. Die Dosis kann je nach Bedarf schrittweise bis zu einem Maximum von 300 mg täglich erhöht werden.

Kinder bis 12 Jahre:

Für Kinder bis 12 Jahre liegen hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit von Delpral keine ausreichenden Erfahrungen aus kontrollierten klinischen Studien vor, weshalb die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance eine Dosisreduktion erforderlich. Bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min ist die Dosis auf 75 %, zwischen 10 und 30 ml/min auf 50 % und bei weniger als 10 ml/min auf 25 % der üblichen Dosierung zu verringern.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.

Art und Dauer der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung.

Der Patient ist so bald wie möglich auf orale Formen umzustellen.

Die Behandlungsdauer sollte 28 Tage nicht überschreiten.

Delpral darf nur in Situationen, in denen ärztliche Überwachung möglich und Reanimationsmaterial vorhanden ist, intramuskulär verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitig vorliegender prolaktinabhängiger Tumor, wie z. B. Prolaktinom der Hypophyse oder Mammakarzinom.
- Bei Patienten mit Phäochromozytom darf Delpral nicht gegeben werden, da bei Substanzen derselben chemischen Familie bereits über schwere hypertone Krisen berichtet wurde.
- Gleichzeitige Gabe von Levodopa oder anderen dopaminergen Arzneimitteln (außer bei Parkinson-Patienten in begründeten Ausnahmefällen) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei:

- Patienten mit Epilepsie in der Anamnese: Neuroleptika können die epileptogene Schwelle senken. Daher wird eine engmaschige Überwachung der Patienten mit Epilepsie in der Anamnese empfohlen.
- Patienten mit Morbus Parkinson: Außer in besonderen Ausnahmefällen soll Tiaprid bei Morbus Parkinson nicht eingesetzt werden.
- schweren kardiovaskulären Erkrankungen (wegen eventueller hämodynamischer Nebenwirkungen – vor allem Hypotonie).
- älteren Patienten: Wie auch andere Neuroleptika kann Tiaprid aufgrund der erhöhten Empfindlichkeit zum verstärkten Auftreten von Sedierung und Hypotonie führen.

- Tiaprid soll mit besonderer Vorsicht angewendet werden aufgrund eines möglichen Risikos für Bewusstseinstörung und Koma.
- Patienten mit Niereninsuffizienz: Im Falle einer Niereninsuffizienz sollte die Dosis herabgesetzt werden, da aufgrund einer Überdosierung ein mögliches Risiko für das Auftreten eines Komats besteht.

Malignes neuroleptisches Syndrom

Wie auch bei anderen Neuroleptika kann es unter Tiaprid zum Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms (MNS), eine potenziell tödliche Komplikation, die durch Hyperthermie, Muskelrigidität und vegetative Dysfunktion gekennzeichnet ist, kommen (siehe Abschnitt 4.8). Fälle mit atypischen Merkmalen, wie Hyperthermie auch ohne Muskelrigidität oder Hypertonie und leichtem Fieber, wurden beobachtet. Bei Verdacht eines MNS oder bei Hyperthermie ungeklärten Ursprungs, die entweder als frühes Anzeichen/Symptom eines MNS oder als atypisches MNS angesehen werden kann, ist Tiaprid unter ärztlicher Aufsicht sofort abgesetzt werden.

Außer in besonderen Ausnahmefällen soll Tiaprid bei Morbus Parkinson nicht eingesetzt werden. Aufgrund des mit Neuroleptika beobachteten Risikos eines MNS sollte Tiaprid bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Neuroleptika oder Medikamenten, die bekanntermaßen MNS induzieren, behandelt werden, mit Vorsicht angewendet werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Tiaprid kann eine Verlängerung des QT-Intervalls induzieren. Es ist bekannt, dass dies das Risiko schwerwiegender ventrikulärer Arrhythmien wie Torsade de pointes erhöhen kann (siehe auch Abschnitt 4.8). Vor einer Behandlung mit Tiaprid und, wenn möglich, entsprechend dem klinischen Status des Patienten sollen die Faktoren überwacht werden, die das Auftreten dieser Rhythmusstörungen begünstigen können, wie z. B.

- Bradykardie mit einer Herzfrequenz unter 55 Schlägen/min,
- Störungen des Elektrolythaushalts, insbesondere Hypokaliämie,
- angeborene Verlängerung des QT-Intervalls,
- gegenwärtige Behandlung mit Arzneimitteln, die eine ausgeprägte Bradykardie (Herzfrequenz unter 55 Schlägen/min), Störungen des Elektrolythaushaltes, verminderte intrakardiale Erregungsleitung oder eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen können (siehe auch Abschnitt 4.5).
- Alkoholkonsum kann Elektrolytstörungen verursachen und daher das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5).

Tiaprid soll bei Patienten mit Risikofaktoren, die eine Verlängerung des QT-Intervalls begünstigen können, mit Vorsicht angewendet werden.

Wenn möglich, sollten Patienten während der Verabreichung einer kontinuierlichen kardiologischen Überwachung unterzogen werden. Vor der Verabreichung einer Injektion mit Tiaprid oder so bald wie möglich, entweder während der Verabreichung oder wenn die klinische Situation dies zulässt, soll ein Elektrokardiogramm durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schlaganfall

In randomisierten, placebokontrollierten Studien mit älteren demenzkranken Patienten, die mit bestimmten atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde eine dreifache Erhöhung des Risikos zerebrovaskulärer Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist nicht bekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Effekt auch bei anderen Antipsychotika oder in anderen Patientengruppen auftreten kann. Tiaprid soll

daher mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Risikofaktoren für einen Schlaganfall aufweisen.

Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz

Ältere Patienten mit einer demenzbezogenen Psychose, die mit Antipsychotika behandelt wurden, haben ein erhöhtes Sterberisiko. Auswertungen von 17 placebokontrollierten Studien (modale Dauer von 10 Wochen), größtenteils bei Patienten, die mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wiesen ein 1,6- bis 1,7-fach höheres Sterberisiko bei verumbehandelten Patienten als bei placebobehandelten Patienten auf. Im Verlauf einer typischen 10-wöchigen kontrollierten Studie betrug die Sterberate bei behandelten Patienten ca. 4,5 % im Vergleich zu einer Rate von ca. 2,6 % in der Placebogruppe. Obwohl die Todesursachen in klinischen Studien mit atypischen Antipsychotika unterschiedlich waren, schienen die meisten Todesfälle entweder kardiovaskulärer (z. B. Herzversagen, plötzlicher Tod) oder infektiöser (z. B. Pneumonie) Ursache zu sein. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass, ähnlich wie bei atypischen Antipsychotika, die Behandlung mit konventionellen Antipsychotika die Mortalität erhöhen kann. Unklar ist bei diesen Untersuchungsergebnissen (steigende Mortalität), ob dies entweder auf das Antipsychotikum oder auf bestimmte Patientencharakteristika zurückzuführen ist.

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

Venöse Thromboembolie

Antipsychotika, inklusive Tiaprid, können mit dem Auftreten venöser – bisweilen tödlicher – Thromboembolien (VTE) in Zusammenhang gebracht werden.

Da 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 Tiaprid genau bestimmt und Vorbeugungsmaßnahmen getroffen werden.

Mögliche hämatologische Veränderungen

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

Kinder unter 12 Jahren

Für die Verwendung von Tiaprid in dieser Altersgruppe liegen nur eingeschränkte Daten aus Studien vor, weshalb eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen wird (siehe Abschnitt 4.2).

Delpral enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombination

Levodopa

Die gleichzeitige Verabreichung mit Levodopa muss vermieden werden, da ein wechselseitiger Antagonismus zwischen Levodopa und Neuroleptika besteht (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, die eine extrapyramidale Symptomatik aufgrund einer Therapie mit Neuroleptika entwickeln, soll Levodopa nicht verwendet werden. Wenn bei Parkinson-Patienten ein Neuroleptikum verwendet wird, soll eines mit geringen extrapyramidalen Nebenwirkungen (z. B. Chlorpromazin, Levomepromazin, Cabergolin, Quinagolid) ausgewählt werden.

Nicht empfohlene Kombinationen

Arzneimittel, die Torsade de pointes auslösen können

- Klasse-Ia-Antiarrhythmika (Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid),
- Klasse-III-Antiarrhythmika (Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid),
- bestimmte Neuroleptika (Sultoprid, Pipotiazin, Sertindol, Veraliprid, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol, Fluphenazin, Pipamperon, Flupentixol, Zuclophenthixol),
- einige Arzneimittel gegen Parasiten (Halofantrin, Lumefrantin, Pentamidin),
- andere Arzneimittel: i. v. Erythromycin, i. v. Spiramycin, Moxifloxacin, Bepiridil, Cisaprid, Diphemanil, Mizolastin, i. v. Vincamin, Sultoprid, Lithium, Thioridazin, Sparfloxacin.

Es besteht ein erhöhtes Risiko einer ventrikulären Arrhythmie, besonders von Torsade de pointes. Wenn möglich, sollte die Behandlung, die Torsade de pointes auslösen kann, abgebrochen werden, außer bei Antiinfektiva.

Wenn eine Kombinationstherapie nicht vermieden werden kann, müssen vor Beginn der Behandlung das QT-Intervall geprüft und das EKG überwacht werden.

Alkohol

Alkohol verstärkt die sedative Wirkung von Neuroleptika. Die Aufnahme alkoholischer Getränke oder alkoholhaltiger Arzneimittel soll vermieden werden. Alkoholkonsum kann Elektrolytstörungen verursachen und somit das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4). Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tiaprid mit anderen Neuroleptika oder anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das MNS induzieren, ist aufgrund des Risikos eines MNS Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Dopaminerge Agonisten außer Levodopa bei Patienten mit Parkinson-Syndrom

(Amantadin, Apomorphin, Bromocriptin, Entacapon, Lisurid, Pergolid, Piribedil, Pramipexol, Ropinirol, Selegilin):

Reziproker antagonistischer Effekt von dopaminergen Agonisten und Neuroleptika. Der dopaminerge Agonist kann eine psychotische Störung induzieren oder hervorheben. Wenn bei Patienten mit Parkinson-Syndrom, die mit dopaminergen Agonisten behandelt werden, eine neuroleptische Therapie nicht vermieden werden kann, dann müssen diese Wirkstoffe stufenweise verringert und die Therapie muss unterbrochen werden (plötzliches Abbrechen der Behandlung mit dopaminergen Agonisten kann ein malignes neuroleptisches Syndrom hervorrufen).

Methadon

Gesteigertes Risiko einer ventrikulären Arrhythmie, besonders von Torsade de pointes.

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern

Bradykardieinduzierende Arzneimittel

(insbesondere Klasse-Ia-Antiarrhythmika, Betablocker, einige Klasse-II-antiarrhythmische Arzneimittel, Herzglykoside [Digitalis], Pilocarpin, Cholinesterasehemmer, bradykardieinduzierende Kalziumkanalblocker [Diltiazem, Verapamil], Clonidin, Guanfacin):

Erhöhtes Risiko einer ventrikulären Arrhythmie, besonders Torsade de pointes.
Klinische und elektrokardiografische Überwachung erforderlich.

Betablocker bei Herzversagen

(Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol, Nebivolol):

Gesteigertes Risiko einer ventrikulären Arrhythmie, insbesondere Torsade de pointes.
Klinische Überwachung und EKG-Überwachung sind notwendig.

Kaliumsenkende Arzneimittel

(Kaliumsenkende Diuretika, stimulierende Laxanzien, i. v. Gabe von Amphotericin B, Glukokortikoide, Tetracosactide, Cosyntropin):

Erhöhtes Risiko von ventrikulären Arrhythmien, besonders Torsade de pointes.
Eine Hypokaliämie muss vor dem Beginn einer Behandlung mit Tiaprid ausgeglichen werden, und ein klinisches und elektrokardiografisches Monitoring sowie eine Überwachung der Elektrolyte müssen sichergestellt werden.

Kombinationen, die gegebenenfalls überwacht werden müssen

Antihypertensiva (alle)

Antihypertensiver Effekt und erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additiver Effekt).

Andere ZNS-Sedativa

- Narkotika (Analgetika, Antitussiva, Opiat-Substitutionstherapie),
- Barbiturate,
- Benzodiazepine,
- andere Nichtbenzodiazepin-Anxiolytika,
- Hypnotika,
- Neuroleptika,
- sedierende Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin),
- sedative H₁-Antihistaminika,
- zentral wirksame Antihypertensiva,
- andere Arzneimittel: Baclofen, Thalidomid, Pizotifen, Clonidin:

Verstärkung einer zentral dämpfenden Wirkung. Die beeinträchtigte Aufmerksamkeit kann die Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen gefährlich machen (siehe Abschnitt 4.7).

Betablocker

(außer Esmolol, Sotalol und Einsatz von Betablockern bei Herzversagen):

Vasodilatatorische Wirkung und Risiko einer Hypotonie, insbesondere posturale Hypotonie (additiver Effekt).

Nitratderivate und verwandte Verbindungen

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sofern eine Arzneimitteltherapie – nach einer strengen Nutzen-Risiko-Abschätzung – notwendig ist, um ein gutes seelisches Gleichgewicht aufrechtzuerhalten und eine Dekompensation zu vermeiden, muss während der gesamten Schwangerschaft eine Therapie mit der effektiven Dosis eingeleitet oder fortgesetzt werden. Wenn möglich, ist sowohl die Dosierung des Neuroleptikums als auch des eventuell eingesetzten Antiparkinsonmittels (wegen der atropinartigen Eigenschaften des Letzteren) gegen Ende der Schwangerschaft zu reduzieren.

Es liegen keine oder nur begrenzt hinreichende Daten für die Verwendung von Tiaprid bei Schwangeren vor.

Tiaprid ist plazentagängig.

Tierstudien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Tiaprid wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Injizierbare Neuroleptika, die in Notfallsituationen eingesetzt werden, können bei der Schwangeren eine Hypotonie hervorrufen.

Neugeborene, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika, inklusive Tiaprid, ausgesetzt waren, haben nach der Geburt ein Risiko für Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein können (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden Fälle von Unruhe, Hypertonie, Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Schwierigkeiten beim Füttern berichtet. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen.

Unter Beachtung der oben genannten Vorsichtsmaßnahmen kann die Anwendung von Tiaprid, unabhängig vom Stadium der Schwangerschaft, in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Im Tierversuch wurde der Übertritt von Tiaprid in die Muttermilch festgestellt. Beim Menschen liegen keine Daten bezüglich eines Übergangs von Tiaprid in die Muttermilch vor. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss entschieden werden, ob das Stillen abgebrochen oder auf die Therapie mit Delpral verzichtet werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden müssen.

Fertilität

Eine Abnahme der Fertilität, die mit den pharmakologischen Wirkungen der Substanz (prolaktinvermittelter Effekt) in Zusammenhang steht, wurde bei Tieren beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Tiaprid kann in ähnlicher Weise die menschliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8).

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

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann Delpral, aufgrund seiner sedierenden Wirkung, 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 und mit zentral dämpfenden Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen in der empfohlenen Dosis waren Hyperprolaktinämie, Benommenheit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Parkinsonismus bzw. parkinsonähnliche Symptome. Diese Symptome sind nach Absetzen des Arzneimittels bzw. durch die Verabreichung eines Arzneimittels gegen Parkinson reversibel.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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:	$< 1/10.000$
Häufigkeit nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Daten aus klinischen Studien

Folgende Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien beobachtet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in einigen Fällen Nebenwirkungen von den Symptomen der zu behandelnden Grunderkrankung schwer zu unterscheiden sind.

Systemorgan klasse	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 ($< 1/10.000$)	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4)		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				Allergien	

Systemorgan klasse	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 ($< 1/10.000$)	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Hyperprolaktinämie, die Amenorrhö verursachen kann, Orgasmusstörungen, Vergrößerung der Brust, Brustschmerzen, Galaktorrhö, Gynäkomastie, Potenzstörungen und nach Absetzen reversibel ist.				
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Benommenheit, Schlaflosigkeit, Sedierung, Unruhe, Teilnahmslosigkeit	Verwirrung, Halluzination			
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörunge n</i>			Hyponatriämie, Syndrom der inadäquaten ADH- Sekretion (SIADH)		
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindel/Vertigo, Kopfschmerzen extrapyramidale Symptome wie beim Parkinson-Syndrom (Tremor, Rigidität, erhöhter Muskeltonus, Hypokinesie und vermehrter Speichelfluss)*	Akathisie, Dystonien, (Spasmen, Torticollis spasmodicus, Blickkrämpfe, Kiefersperre) * Synkope, Krampfanfall	akute Dyskinesie*, malignes neuroleptisches Syndrom, Bewusstseinsverlust		
<i>Herzerkrankungen</i>			QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien wie Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardien, die zu Kammerflimmern oder Herzstillstand führen können und zu plötzlichem Tod (siehe auch Abschnitt 4.4)		

Systemorgan klasse	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 ($< 1/10.000$)	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			Aspirationspneumonie, Atemdepression im Rahmen der Anwendung zusammen mit einem anderen zentral wirkenden Sedativum		
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Anstieg der Leberenzyme		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Konstipation	intestinale Obstruktion, Ileus		
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Hypotonie, im Allgemeinen orthostatisch, tiefe Venenthrombose (siehe auch Abschnitt 4.4)	Lungenembolie, gelegentlich tödlich		
<i>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</i>					Entzugssyndrom bei Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Amenorrhö, Orgasmusstörung	Galaktorrhö, Gynäkomastie, Brustvergrößerung, Brustschmerzen, Erektionsstörung		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Hautausschlag, einschließlich erythematösen und makulopapulösen Hautausschlägen	Urtikaria		
<i>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</i>			Anstieg der Kreatininphosphokinase im Blut, Rhabdomyolyse		

Systemorgan klasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Asthenie, Ermüdung	Gewichtszunahme			Schmerzen und Entzündungen an der Injektionsstelle
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>					Sturz, v. a. bei älteren Patienten

*Diese Symptome bilden sich in der Regel nach Gabe eines Anticholinergikums (z. B. Biperiden) zurück.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Nervensystems

Akute Dyskinesie

Selten: Nach einer längeren Behandlungsdauer (mehr als 3 Monate) wurde, wie bei allen Neuroleptika, über das Auftreten von Spätdyskinesien, die durch rhythmische, unwillkürliche Bewegungen vornehmlich der Zunge und/oder der Gesichtsmuskulatur gekennzeichnet sind, berichtet. Als Gegenmittel sollen Antiparkinsonmittel nicht eingesetzt werden, da sie unwirksam sind oder die Symptome verstärken können.

Wie bei allen Neuroleptika kann ein malignes neuroleptisches Syndrom auftreten, welches eine Komplikation darstellt, die möglicherweise tödlich ist (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es gibt nur wenig Erfahrung mit einer Überdosierung von Tiaprid. Benommenheit, Sedierung, Koma, Hypotonie und extrapyramidale Symptome können beobachtet werden. Bei einer akuten Überdosierung muss die Einnahme von mehreren Arzneimitteln in Erwägung gezogen werden. Todesfälle wurden hauptsächlich in Kombination mit anderen psychotropen Wirkstoffen berichtet.

Maßnahmen

Im Fall einer Überdosierung sollte die Hämodialyse nicht zur Eliminierung der aktiven Substanz eingesetzt werden, da Tiaprid nur mäßig dialysierbar ist.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Behandlung muss daher symptomatisch erfolgen. Bis zur Erholung des Patienten sind eine symptomatische Intensivbehandlung unter kardiologischer Überwachung (Risiko von QT-Verlängerung und anschließender ventrikulärer Arrhythmie) und engmaschiger Überwachung der Vitalfunktionen erforderlich. Im Fall von schweren extrapyramidalen Symptomen sollen Anticholinergika verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Antipsychotika, Benzamide,
ATC-Code: N05AL03.

Tiaprid gehört zu den Ortho-Methoxy-substituierten Benzamiden (Orthopramiden), einer Gruppe zentral wirksamer Substanzen. Tiaprid ist pharmakologisch durch eine ausgeprägte Affinität zu den zentralen dopaminergen Rezeptoren gekennzeichnet, insbesondere wenn diese zuvor durch Dopamin sensibilisiert wurden.

Wirkmechanismus

Die Substanz wirkt antidopaminerg, und zwar vorzugsweise auf die D₂-Dopaminrezeptoren, wodurch das Präparat ein spezifisches antidyskinetisches Potenzial erhält. Im Gegensatz zu konventionellen Neuroleptika besitzt Tiaprid kaum eine kataleptische Wirkung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Aufgrund dieser Eigenschaften ist Delpral zur Behandlung zentral bedingter Bewegungsanomalien geeignet. Pharmakologische und klinische Untersuchungen zeigten, dass Delpral antiemetisch wirkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer i. m. Injektion von 200 mg Tiaprid wird ein Plasmaspitzenpegel von 2,5 µg/ml nach 30 Minuten erreicht.

Verteilung

Die Verteilung von Tiaprid im Körper erfolgt rasch. Tiaprid passiert die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentaschranke, ohne zu akkumulieren; bei Tieren konnte auch der Übertritt in die Milch beobachtet werden.

Tiaprid wird nicht an Plasmaproteine, aber schwach an Erythrozyten gebunden.

Biotransformation

Tiaprid wird nur schwach metabolisiert.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 5,3 Stunden. 70 % der verabreichten Dosis werden im Urin unverändert ausgeschieden, die renale Clearance beträgt 330 ml/min, die Ausscheidung korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz soll die tägliche Dosis dem Grad der Niereninsuffizienz angepasst sein (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierstudien zeigen keinen direkt oder indirekt schädigenden Effekt im Hinblick auf eine Teratogenität und eine Embryofetotoxizität bei Nagetieren. Studien an Kaninchen haben jedoch bei der höchsten getesteten Dosis (80 und 160 mg/kg/Tag) embryotoxische Wirkungen gezeigt. Tierstudien sind unzureichend in Bezug auf neurologische Entwicklungsstörungen bei Jungtieren.

Tiaprid ist akut nur wenig toxisch. Bei wiederholter Substanzgabe traten an Hunden Konvulsionen sowie an Hunden und Ratten Gonadenveränderungen auf, die auf die dopaminantagonistische Wirkung von Tiaprid zurückzuführen sind. An Maus, Ratte und Kaninchen wurden keine Hinweise auf teratogene Effekte gefunden. Standarduntersuchungen zur Mutagenität verliefen negativ. In mehreren Kanzerogenitätsstudien an Ratten erhöhte Tiaprid die Inzidenz für Mammatumoren; dieser Effekt ist mit den höheren Prolaktinspiegeln unter Tiaprid-Behandlung zu erklären.

Eine verminderte Fertilität, die auf die pharmakologische Wirkung der Substanz (prolaktinmediierter Effekt) zurückzuführen ist, wurde bei behandelten Tieren beobachtet. Aus tierexperimentellen Untersuchungen liegen keine Hinweise auf teratogene Effekte von Tiaprid vor. Es liegen auch keine Daten zu direkten oder indirekten schädigenden Einflüssen der Substanz auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Injektionslösung in OPC-Klarglasampullen (Glas Typ I) zu 2 ml.

Packungsgröße: 5 Ampullen.

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

Z. Nr.: 17.801

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. März 1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Oktober 2009

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.