

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROSULPIN 50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje sulpiridum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 22,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Téměř bílé kulaté ploché tablety s půlicí rýhou na jedné straně, o průměru 7 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Akutní i chronická schizofrenie u dospělých a dětí od 6 let.
- Léčba psychotické deprese a těžkých forem deprese u dospělých, pokud léčba antidepresivem nebyla úspěšná.
- Periferní labyrintová závrať jako je Menierova nemoc u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba schizofrenie

Léčba u dospělých začíná dávkou 3x denně 100 mg sulpiridu a následně se pokračuje vyšší udržovací dávkou, která je pro dospělé obvykle 400-800 mg sulpiridu denně rozděleně do 3 dávek.

Celková denní dávka 1000 mg sulpiridu může být překročena pouze ze zvláštních psychiatrických důvodů, a to na maximální dávku 1600 mg sulpiridu. Pro tyto případy je dostupný léčivý přípravek obsahující 200 mg sulpiridu v jedné tabletě.

U dětí od 6 let a dospívajících do 18 let se nesmí překročit denní dávka 3-10 mg sulpiridu/kg tělesné hmotnosti rozdělená do 2-3 jednotlivých dávek. Doporučuje se počáteční dávka 1-2 mg sulpiridu/kg tělesné hmotnosti/den a udržovací dávka 5 mg sulpiridu/kg tělesné hmotnosti/den.

Léčba psychotické deprese a těžkých forem deprese

Léčba je zpočátku zahájena 50-150 mg sulpiridu denně a udržovací dávka je zpravidla 150-300 mg sulpiridu denně rozděleně do 3 dávek. Vyšší denní dávky obvykle nejsou nezbytné.

Léčba závratí

U dospělých je léčba zpočátku zahájena 50-150 mg sulpiridu denně a udržovací dávka je zpravidla 150-300 mg sulpiridu denně rozděleně do 3 dávek.

Starší pacienti (nad 65 let)

Starším pacientům se podává poloviční dávka ve srovnání s dávkováním u dospělých, uvedeným výše.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Při poruše renálních funkcí je třeba dávkování sulpiridu snížit v závislosti na stupni poruchy funkce ledvin:

Kreatininová clearance	Snížení běžné denní dávky:
30–60 ml/min	50 % běžné denní dávky
10–30 ml/min	30 % běžné denní dávky
< 10 ml/min	20 % běžné denní dávky

Pediatrická populace

Viz „Léčba schizofrenie“.

V závislosti na stavu pacienta může být denní dávka snížena nebo zvýšena po přibližně 1-3 týdnech. Při dlouhodobé léčbě je nutno pokračování v léčbě přehodnotit každých 3-6 měsíců.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se polykají celé a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny (1 sklenice vody). Užívají se nezávisle na jídle.

Vzhledem k centrálně stimulujícímu účinku se doporučuje podat poslední dávku sulpiridu před 16. hodinou, aby se předešlo problémům se spánkem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, benzamidové deriváty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Akutní intoxikace alkoholem, hypnotiky, opioidními analgetiky nebo psychotropními látkami
- Manická fáze bipolární afektivní poruchy
- Organická onemocnění mozku, zejména pokud jsou spojena s věkem, a která jsou doprovázena stavy excitace (organický psychosyndrom)
- Záchvaty (epilepsie)
- Parkinsonova nemoc
- Feochromocytom
- Stávající hyperprolaktinémie
- Tumory závislé na prolaktinu, jako je prolaktinom hypofýzy a stejně tak i všechny typy nádorů prsu
- Kombinace s levodopou nebo antiparkinsoniky (včetně ropinirolu)
- Akutní porfyrie
- Děti do 6 let
- Děti a dospívající do 18 let s výjimkou léčby schizofrenie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní opatrnosti je třeba u těchto pacientů:

- mladých žen s poruchami menstruačního cyklu
- hypertoniků a pacientů se silnou hypotenzí
- pacientů se schizofrenií doprovázenou příznaky excitace a agresivity
- pacientů, kteří mají v anamnéze cévní poruchy, zejména poruchy koronárních cév (anginu pectoris) a poruchy srdeční činnosti (srdeční insuficienci)
- s maligním neuroleptickým syndromem v anamnéze
- pacientů s glaukomem, stenózou pyloru, retencí moči nebo hypertrofií prostaty
- pacientů s tendencí ke vzniku trombóz
- s těžkým poškozením jater a ledvin.

U pacientů, kteří byli léčeni atypickými antipsychotiky, byla hlášena hyperglykemie. Na začátku léčby sulpiridem musí být sledována glykemie u pacientů s diabetem nebo rizikovými faktory pro diabetes.

Neuroleptický maligní syndrom

Ve velmi vzácných případech se při léčbě neuroleptiky jako sulpirid může objevit neuroleptický maligní syndrom (život ohrožující stav projevující se hypertermií, zimnicí a vegetativními poruchami). Z tohoto důvodu je třeba pacienty poučit, že pokud se objeví takové příznaky, musí okamžitě přerušit léčbu přípravkem Prosulpin a vyhledat lékařskou pomoc. Pokud se objeví tyto příznaky, musí být okamžitě zahájena opatření intenzivní péče.

Prodloužení QT intervalu

U pacientů se srdečními poruchami, bradykardií, hypokalemií, hypomagnezemií nebo vrozeným nebo získaným prodloužením QT je zvýšené riziko těžké ventrikulární arytmie, jako je *torsade de pointes*, protože sulpirid může způsobit na dávce závislé prodloužení QT intervalu. Před podáním sulpiridu a na základě klinického stavu pacienta se doporučuje sledovat následující faktory, které mohou podpořit tento typ arytmie: bradykardie (< 55 tepů za minutu), nerovnováha elektrolytů zejména hypokalemie, vrozené prodloužení QT, současná léčba přípravky, které mohou způsobit bradykardii (< 55 tepů za minutu), hypokalemií, zpomalení intrakardiálního vedení, prodloužení QT intervalu (viz bod 4.5).

Cévní mozková příhoda

V randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích prováděných u starších pacientů s demencí a léčených atypickými antipsychotiky bylo pozorováno trojnásobné zvýšení rizika cévních mozkových příhod. Mechanismus tohoto zvýšení rizika není znám. Zvýšené riziko cévní mozkové příhody související s jinými antipsychotiky nebo u jiné populace pacientů nelze vyloučit. U pacientů s rizikem cévní mozkové příhody by užití přípravku mělo být zváženo.

Zvýšená úmrtnost u starších pacientů s demencí

Data ze dvou velkých observačních studií ukázala, že starší pacienti s demencí léčení konvenčními (typickými) antipsychotiky mají mírně zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s těmi, kteří antipsychotika neužívají.

Přestože příčiny úmrtí v klinických studiích provedených s atypickými antipsychotiky byly rozmanité, ve většině případů byly buď kardiovaskulárního (např. srdeční selhání, náhlá smrt) nebo infekčního (např. pneumonie) původu. Observační studie naznačují, že stejně jako atypická antipsychotika může zvyšovat úmrtnost i léčba konvenčními antipsychotiky. Rozsah, v němž lze pozorování zvýšené úmrtnosti v observačních studiích připsat antipsychotikům na rozdíl od některých charakteristik pacientů, není jasný.

Z dostupných údajů však nelze spolehlivě odhadnout přesnou míru rizika, a i jeho příčina zůstává neznámá (viz bod 5.1).

Prosulpin není určen k léčbě poruch chování spojených s demencí.

Riziko žilního tromboembolismu

V souvislosti s užíváním antipsychotik včetně sulpiridu se vyskytly případy žilního tromboembolismu (VTE), který někdy může být fatální. Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, měly by být před i během léčby přípravkem Prosulpin tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

Pacienti s cerebrovaskulární poruchou

V jednotlivých případech byla při dlouhodobé léčbě vysokými dávkami zaznamenána ireverzibilní tardivní dyskineze (extrapyramidové motorické poruchy především v oblasti úst, tváře a končetin). V těchto případech antiparkinsonika nejsou indikována, protože nemají žádný účinek nebo mohou způsobit zhoršení. U žen a starších osob je pravděpodobnost vyšší. Pacienti musí být pravidelně vyšetřováni, příznaky se někdy objevují až po ukončení léčby.

Neuroleptika včetně sulpiridu mohou snižovat epileptogenní práh; ojedinělé případy záchvatů byly hlášeny při léčbě sulpiridem (viz bod 4.8). Proto pacienti s anamnézou epilepsie musí být během léčby sulpiridem pečlivě sledováni.

Schizofrenická psychóza

U pacientů se schizofrenickou psychózou spojenou s agitovaností nebo příznaky agresivity se může Prosulpin užívat v kombinaci se sedativem.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že sulpirid je převážně eliminován ledvinami, musí být dávka snížena v případě poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2). Jestliže je funkce ledvin vážně narušena, je třeba přerušit podávání sulpiridu.

Možné hematologické změny

Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza byly hlášeny v souvislosti s antipsychotiky včetně sulpiridu. Nevysvětlitelné infekce nebo horečka mohou naznačovat krevní dyskrázii (viz bod 4.8) a vyžadují okamžité hematologické vyšetření.

Anticholinergní účinek

Sulpirid má anticholinergní účinek, a proto musí být opatrně užíván pacienty s glaukomem, ileem, vrozenou stenózou střevního traktu, retencí moči nebo hyperplazií prostaty.

Zvláště pokud se objeví následující nežádoucí účinky, dávka se má snížit nebo se má přerušit podávání sulpiridu: abnormální vidění, problémy s močením, zvýšená chuť k jídlu s přírůstkem tělesné hmotnosti, pokles krevního tlaku, zvýšení krevního tlaku. Jako lék lze použít anticholinergikum. Pacient musí být poučen, aby vyhledal lékařskou pomoc, pokud se objeví takové nežádoucí účinky.

Pacienti s vysokým krevním tlakem

Sulpirid musí být užíván s opatrností u hypertoniků, obzvláště u starších pacientů, kvůli riziku hypertenzní krize. Tito pacienti musí být odpovídajícím způsobem sledováni.

Karcinom prsu

Sulpirid může způsobit zvýšení koncentrace prolaktinu v krvi. Z tohoto důvodu musí být léčba pečlivě sledována u pacientů s karcinomem prsu nebo se zvýšeným rizikem karcinomu prsu.

Další informace:

Některé nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a objevují se, obzvláště při vyšších dávkách, jako extrapyramidové motorické poruchy (viz bod 4.8). Pacienti musí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví takové nežádoucí účinky.

Doporučená vyšetření

Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených atypickými antipsychotiky byla hlášena hyperglykemie, musí být hladiny krevního cukru monitorovány u pacientů s diabetem nebo s rizikem vzniku diabetu, kteří jsou léčeni sulpiridem.

Doporučuje se pravidelná kontrola krevního obrazu, stejně jako renální a oběhové funkce.

Děti a dospívající

Účinnost a bezpečnost sulpiridu u dětí nebyla dostatečně studována. Léčbě schizofrenie u dětí nad 6 let a dospívajících do 18 let musí předcházet přísné posouzení rizik a benefitů. Dostatečné znalosti o použití sulpiridu u dětí a dospívajících do 18 let pro ostatní indikace nejsou k dispozici.

Laktóza

Přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace

Levodopa, antiparkinsonika (včetně ropinirolu): souběžné podávání sulpiridu a levodopy nebo antiparkinsonik (včetně ropinirolu) je kontraindikováno kvůli vzájemnému antagonismu mezi těmito léčivými látkami (viz bod 4.3).

Nedoporučované kombinace

Alkohol: potencuje sedativní účinek neuroleptik. Pacienti se mají vyhnout konzumaci alkoholických nápojů, potravin a léků obsahujících alkohol.

Kombinace s následujícími léky může vést k závažným arytmiím (*torsades de pointes*):

- **Léky vyvolávající bradykardii**, jako například beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů vyvolávající bradykardii (diltiazem a verapamil), klonidin, guanfacin, digitalisové glykosidy.
- **Léky vyvolávající hypokalemii:** hypokalemická diuretika, stimulační laxativa, i.v. podávaný amfotericin B, glukokortikoidy, tetrakosaktidy. Hypokalemie musí být léčena.
- **Antiarytmika třídy Ia**, jako např. chinidin, disopyramid.
- **Antiarytmika třídy III**, jako např. amiodaron, sotalol.
- Ostatní přípravky, jako např. pimozid, sultoprid, haloperidol, tricyklická antidepresiva, lithium, bepridil, cisaprid, thioridazin, metadon, i.v. podávaný erythromycin nebo vinkamin, halofantrin, pentamidin nebo sparfloxacin.

Kombinace, které je zapotřebí zvážit

Současné podávání s antihypertenzivy: sulpirid může snížit účinek antihypertenziv nebo vést ke kritickému zvýšení krevního tlaku.

Látky s tlumivým účinkem na CNS včetně hypnotik, opiodních analgetik, sedativních H₁-antihistaminik, barbiturátů, benzodiazepinů a ostatních anxiolytik, klonidinu a jeho derivátů: sulpirid potencuje sedativní účinek látek tlumících CNS.

Látky se stimulačním účinkem na CNS (anorektika a některá antiastmatika): sulpirid může vyvolat neklid, nervozitu, strach a agitovanost.

Antacida nebo sukralfát: současné podávání těchto léků obsahujících hliník snižuje vstřebávání sulpiridu. Proto by sulpirid měl být podán nejméně 2 hodiny před podáním těchto přípravků.

Lithium: zvyšuje riziko vzniku extrapyramidových nežádoucích účinků. Doporučuje se ukončit léčbu oběma léčivými přípravky, když se objeví první příznaky neurotoxicity.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Teratogenní účinek v experimentálních studiích nebyl prokázán. Kontrolované klinické studie nebyly provedeny. Pravděpodobnost poškození plodu při podávání přípravku Prosulpin v průběhu těhotenství je velmi malá. Přesto však, z důvodu nedostatku klinických zkušeností, je jeho podávání během těhotenství možné jen po důkladném zvážení rizika a jen tehdy, je-li to nezbytně nutné, s omezením na co nejkratší dobu.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně přípravku Prosulpin), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání i v závažnosti (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy neklidu, hypotonie, poruchy svalového tonu (příliš vysoký nebo příliš nízký), tremoru, somnolence, respirační tísně, bradykardie, tachykardie, mekoniového ileu, zpožděného průchodu mekonie, kumulace střevního plynu nebo poruch příjmu potravy. Proto novorozenci mají být pečlivě monitorováni.

Kojení

Z důvodu nedostatku klinických zkušeností, je podávání přípravku Prosulpin v období kojení možné jen po důkladném zvážení rizika a jen tehdy, je-li to nezbytně nutné, s omezením na co nejkratší dobu, protože se léčivá látka vylučuje do mateřského mléka a mohla by ovlivnit kojence. Kojence je třeba sledovat. Dlouhodobější podávání sulpiridu během kojení není vhodné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sulpirid může vyvolat závratě, únavu a agitovanost, i když je užíván v souladu s doporučením. To může negativně ovlivnit schopnosti řídit motorové vozidlo a obsluhovat stroje. Po dobu užívání přípravku se nedoporučuje řízení motorových vozidel, práce u strojů a ve výškách.

4.8 Nežádoucí účinky

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na následujících údajích o četnosti jejich výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Během léčby přípravkem Prosulpin se mohou objevit následující nežádoucí účinky:

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: leukopenie
Není známo: neutropenie, agranulocytóza.

Poruchy imunitního systému

Není známo: anafylaktické reakce – kopřivka, dušnost, hypotonie, anafylaktický šok.

Endokrinní poruchy

Časté: hyperprolaktinemie.

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo: hyponatremie, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).

Psychiatrické poruchy

Časté: insomnie
Není známo: zmatenost.

Poruchy nervového systému

Časté: sucho v ústech, pocení, bolest hlavy, sedace, závrať, ospalost, extrapyramidové poruchy: léky indukovaný parkinsonismus (tremor, rigor, hypokineze, hypertonie, hypersalivace) v končetinách a oblasti obličeje, akatizie, tremor
Méně časté: časná dyskineze (např. spasmy jazyka a krku, deviace očního bulbu, svalové spasmy v oblasti čelisti, tortikolis, ztuhlé zádové svaly, torzní dystonické pohyby horních končetin), nervozita, problémy se spánkem a koncentrací, somnolence, vysoký krevní tlak, dystonie
Vzácné: okulogyrická krize
Velmi vzácné: epileptické záchvaty, neuroleptický maligní syndrom
Není známo: hypokineze*, tardivní dyskineze* (extrapyramidové motorické poruchy především v oblasti úst, tváře a končetin).

Poruchy oka

Méně časté: abnormální vidění.

Srdeční poruchy

Časté: tachykardie
Vzácné: ventrikulární arytmie, ventrikulární fibrilace, ventrikulární tachykardie
Není známo: prodloužení QT, srdeční zástava, arytmie typu *torsades de pointes*, náhlá smrt.

Cévní poruchy

Méně časté: pokles krevního tlaku, zvýšení krevního tlaku, ortostatická hypotenze
Není známo: tromboembolismus (včetně plicní embolie a hluboké žilní trombózy).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Není známo: aspirační pneumonie (zejména ve spojení s jinými CNS sedativy).

Gastrointestinální poruchy

Časté: hypersalivace, zácpa, gastrointestinální poruchy, nauzea, zvracení.

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: zvýšení hladin jaterních enzymů

Není známo: hepatocelulární, cholestatické nebo smíšené poškození jater.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: makulopapulózní kožní reakce

Není známo: alergické kožní reakce: pruritus, exantém.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Není známo: tortikolis, trismus.

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: problémy s močením.

Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím

Není známo: extrapyramidové příznaky u novorozenců, syndrom z vysazení léku u novorozenců.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: bolest na hrudi, galaktorea

Méně časté: zvětšení prsů, amenorea, poruchy orgasmu a erekce

Není známo: gynekomastie, dysmenorea.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: zvýšení tělesné hmotnosti

Méně časté: zvýšená chuť k jídlu.

* Hypokineze, tardivní dyskineze (stejně jako všechna neuroleptika, hlášeno po podávání neuroleptik déle než 3 měsíce) - antiparkinsonika jsou neúčinná nebo mohou zhoršit symptomy a spasmy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10;

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Zkušenosti s předávkováním sulpiridem jsou omezené.

V případě předávkování se mohou objevit pohybové poruchy s tortikolis, prolapsem jazyka a trismus. U některých pacientů mohou vzniknout život ohrožující projevy Parkinsonovy nemoci a kóma. Fatální následky byly hlášeny hlavně v kombinaci s jinými psychotropními látkami.

V literatuře se toxická dávka u člověka pohybuje v rozmezí od 1 do 16 g sulpiridu.

Byly hlášeny následující na dávce závislé klinické příznaky předávkování:

1-3 g sulpiridu: neklid, poruchy vědomí, extrapyramidové poruchy

3-7 g sulpiridu: může se prohloubit agitovanost, zmatenost a extrapyramidové poruchy

Dávky vyšší než 7 g sulpiridu mohou vyvolat kóma a pokles krevního tlaku.

Terapie předávkování

Specifické antidotum není známo. Léčba předávkování je symptomatická. Je třeba zahájit odpovídající

podpůrná opatření. Doporučuje se pečlivé sledování vitálních funkcí a srdeční funkce (riziko prodloužení QT intervalu a ventrikulární arytmie), dokud se pacient nezotaví.

Při akutním předávkování per os se doporučuje časná laváž žaludku, u pacientů se sníženým vědomím nebo u pacientů v kómatu se použije ochrana proti aspiraci. Podání emetik se nedoporučuje.

Při výrazných extrapyramidových motorických poruchách, např. hyperkinezi nebo dyskinezi, lze podat anticholinergní látky. Je nutno zahájit intenzivní péči a průběžně monitorovat životně důležité funkce (kardiovaskulární, respirační).

V závislosti na projevech intoxikace je třeba sledovat funkci jater a ledvin. Je možné použít forsírovanou diurézu infuzemi alkalizujících roztoků. Sulpirid může být částečně dialyzován.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antipsychotika (neuroleptika), benzamidy

ATC kód: N05AL01

Mechanismus účinku

Sulpirid je nejznámějším představitelem benzamidových neuroleptik, který působí bloádou dopaminových D₂ receptorů a kumuluje se více v mesolimbickém než v nigrostriatálním systému.

Vzhledem k této lokální distribuci se extrapyramidové motorické nežádoucí účinky objevují méně často než u klasických neuroleptik.

Při experimentech na zvířecích modelech vykazoval sulpirid následující vlastnosti:

- žádný kataleptogenní účinek
- žádný vliv na adenylátcyklázový systém senzitivní na dopamin
- žádný vliv na konverzi norepinefrinu a serotoninu
- žádná vazba na cholinergní, muskarinové a GABA receptory.

Sulpirid blokuje dopaminové receptory v tuberoinfundibulárním systému, a tím poměrně silně zvyšuje koncentraci prolaktinu.

Zdá se, že sulpirid má při nízkých dávkách antidepresivní účinek, protože se zvyšuje uvolňování neurotransmiteru, které je způsobené bloádou presynaptických dopaminových receptorů, která může funkčně převážit antagonismus na postsynaptických receptorech.

Sulpirid ovlivňuje příznaky schizofrenie až od vyšších dávek začínajících na 300-600 mg. Tato rozdílnost ve spektru terapeutických účinků, které jsou na dávce závislé, způsobuje, že je sulpirid užíván jako neuroleptikum ve vyšších dávkách a jako antidepresivum a antivertiginózum v dávkách nižších.

U starších pacientů, kteří byli léčeni antipsychotiky kvůli psychóze související s demencí, existuje zvýšené riziko úmrtí. Vyhodnocení placebem kontrolovaných studií (průměrné trvání 10 týdnů) prováděných především na pacientech, kteří byli léčeni atypickými antipsychotiky, ukázalo, že riziko úmrtí bylo 1,6 až 1,7krát vyšší než u pacientů, kteří dostávali placebo.

V průběhu typické kontrolované 10týdenní klinické studie byla úmrtnost 4,5 % u pacientů léčených léčivou látkou oproti 2,6 % ve skupině s placebem. Přestože příčiny úmrtí v klinických studiích s atypickými antipsychotiky byly velmi variabilní, většina úmrtí byla spojena buď s kardiovaskulárním (např. srdeční selhání, náhlá smrt) nebo infekčním (např. pneumonie) původem. Observační studie naznačují, že podobně jako u léčby atypickými antipsychotiky, může být zvýšena úmrtnost i během léčby konvenčními antipsychotiky. Rozsah, v jakém lze zjištění zvýšené úmrtnosti v observačních studiích připisat antipsychotikům na rozdíl od některých charakteristik pacientů, není jasný (viz bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Sulpirid je hydrofilní látka s nízkou liposolibilitou a je snadněji absorbován po podání intramuskulární injekce než po perorálním podání. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo během 10-30 minut.

Distribuce

V rovnovážném stavu se plazmatická koncentrace po perorálním podání 800 mg sulpiridu/den pohybuje okolo 2 µg/ml.

Sulpirid vykazuje malou vazbu na plazmatické proteiny, distribuční objem je přibližně 1-2,7 l/kg.

Biotransformace

Na základě studií bylo zjištěno, že u člověka je pouze asi 5 % perorálně podané dávky metabolizováno a dosud nebyly stanoveny žádné metabolity. Metabolity byly zjištěny u psů a potkanů, ale jejich farmakologická aktivita nebyla ještě studována.

Eliminace

Sulpirid je rychle a převážně eliminován ledvinami. Až 95 % systémově dostupného sulpiridu se vylučuje v nezměněné formě ledvinami. U zdravých subjektů byla celková a renální clearance přibližně 7,5 l/hodinu. Asi 80 % látky vyloučené močí se eliminuje během prvních 24 hodin po podání léčivého přípravku. Farmakokinetické studie zjistily, že eliminace močí je po perorálním podání pomalejší než po i.m. nebo i.v. podání. Od 30 % do 50 % perorálně podané dávky se vyloučí močí a zbytek se vyloučí ve stolici.

Plazmatický poločas je v průměru přibližně 8 hodin (7,2 – 10 hodin).

I když nejsou k dispozici dostatečné klinické zprávy, u pacientů s těžkou renální insuficiencí a u starších pacientů se předpokládá, že mají pomalejší eliminaci a riziko kumulace. Ve farmakokinetických studiích byly zjištěny statisticky významné rozdíly po i.v. podání jednorázové dávky 100 mg sulpiridu u 18 pacientů s různými hodnotami clearance kreatininu (<60 ml/min) oproti 6 zdravým subjektům podle Kruskal-Wallis testu: Ve srovnání se zdravými subjekty byly hodnoty $t_{1/2}$ (od 6 do 26 hodin), MRT (od 7,3 do 35 hodin) a AUC (od 16 do 56 mg/l x h) vyšší a celková clearance (od 7,6 do 2,2 l/h), renální clearance (od 5,8 do 0,5 l/h) a množství nezměněné původní látky (od 88 % do 26%) byly nižší. Na základě toho autoři dospěli k závěru, že u pacientů s těžkou renální insuficiencí by měly být parenterálně a perorálně podávané dávky sulpiridu sníženy o 35 % až 70 % při dlouhodobém užívání.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické studie akutní a chronické toxicity a studie stanovující genotoxicitu sulpiridu neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka.

Uvolňování prolaktinu je při podání sulpiridu zvýšené, což je příčinou vývoje nádorů prsu v preklinických studiích kancerogenity. U člověka může hyperprolaktinemie představovat horší prognózu pro existující nádor prsu, nicméně význam tumorigeneze závislé na prolaktinu je nejasný.

V pokusech na kancerogenitu u potkanů Wistar bylo při podávání sulpiridu pozorováno na dávce závislé zvýšení tumorových buněk v pankreatických ostrůvcích. Přímý účinek sulpiridu na množení buněk ostrůvků je však možné vyloučit. Tento růst nádoru je fenomén specifický pro daný druh potkanů. V podobných experimentech s jinými druhy potkanů a myší nebylo nalezeno zvýšení výskytu nádorů pankreatu. Vzhledem k současnému stavu znalostí je význam tohoto zjištění považován u člověka za irelevantní.

Reprodukční studie s perorálním a subkutánním podáním sulpiridu byly provedeny na myších, potkaních a králičích modelech. U potkanů byla negativně ovlivněna fertilita a reprodukční chování v závislosti na dávce, a to od dávky 40 mg/kg. Účinek byl reverzibilní po 4 týdnech. Po perorálním podání dávky 640 mg/kg a subkutánním podání dávky od 80 mg/kg byl pozorován opožděný porod. Tyto účinky jsou spojeny s farmakologickým účinkem na sekreci prolaktinu. Při dávkách do 640 mg/kg žádný ze tří druhů neprokázal embryotoxické nebo teratogenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

- Bramborový škrob
- Monohydrát laktózy
- Koloidní bezvodý oxid křemičitý
- Hypromelóza 2208/4000
- Magnesium-stearát
- Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 tablet a 60 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

68/496/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14.7.1999

Datum posledního prodloužení registrace: 11.3.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 12. 2018