Delpral 100 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 111,1 mg Tiapridhydrochlorid (entsprechend 100 mg Tiaprid).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.
Runde, weiße Tabletten mit einer Kreuzbruchrille auf der einen Seite und der Prägung „T100“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen/Viertel geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

– Dyskinesien und Bewegungsanomalien (Chorea Huntington, Früh- und Spätdyskinesien),
– psychomotorische Störungen beim älteren Patienten,
– psychomotorische Störungen bei chronischem Alkoholismus.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosierung ist individuell einzustellen. Die Tagesdosis wird in 3 Einzeldosen verabreicht.
Erwachsene und Jugendliche (12 – 18 Jahre):
Dyskinesien und Bewegungsanomalien:
Frühdyskinesien: 150 – 400 mg/Tag.
Spätdyskinesien: 300 – 800 mg/Tag.
Chorea Huntington: 300 – 1200 mg/Tag (je nach Höhe der Dosis auf 3 – 5 Einzelgaben verteilt).
Psychomotorische Störungen beim älteren Patienten: 200 – 400 mg/Tag.
Psychomotorische Störungen bei chronischem Alkoholismus: 300 – 400 mg/Tag.
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 sollte die Dosis auf 75 %, zwischen 10 und 30 ml/min auf 50 % und bei weniger als 10 ml/min auf 25 % der üblichen Dosierung verringert werden.
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.
Art und Dauer der Anwendung
Zum Einnehmen
Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) vorzugsweise zu den Mahlzeiten eingenommen.
Die Dauer der Anwendung orientiert sich an der klinischen Symptomatik.

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
– Gleichzeitig vorliegender Prolaktin-abhängiger 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 Bewusstseinstrübung 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 Komas besteht.

Malignes neuroleptisches Syndrom
Wie auch mit anderen Neuroleptika kann es unter Tiaprid zum Auftreten eines „malignen neuroleptischen

Syndroms“, das durch Hyperthermie, Muskelrigidität und vegetative Störungen gekennzeichnet ist, kommen (siehe Abschnitt 4.8). Dies stellt eine potenziell tödliche Komplikation dar. Fälle mit atypischen Merkmalen, wie fehlende Muskelrigidität oder Hypertonie und Fiebersenkung, wurden beobachtet. Daher ist beim Auftreten einer Hyperthermie ungeklärten Ursprungs Tiaprid sofort abzusetzen. Außer in besonderen Ausnahmefällen soll Tiaprid bei Morbus Parkinson nicht eingesetzt 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).

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

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 Blut-Dyskrasie 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).

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, Pipothiazin, Sertindol, Veraliprid, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol, Fluphenazin, Pipamperon, Flupentixol, Zuclopenthixol),
– einige Arzneimittel gegen Parasiten (Halofantrin, Lumefrantin, Pentamidin),
– andere Arzneimittel: i.v. Erythromycin, i.v. Spiramycin, Moxifloxacin, Bepridil, 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 in Form alkoholischer Getränke oder alkoholhaltiger Arzneimittel kann die sedative Wirkung von Neuroleptika verstärken und soll daher vermieden werden.

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:

Bradykardie-induzierende Arzneimittel
(insbesondere Klasse-Ia-Antiarrhythmika, Betablocker, einige Klasse-II-antiarrhythmische Arzneimittel, Herzglykoside [Digitalis], Pilocarpin, Cholinesterasehemmer, Bradykardie- induzierende Calciumkanalblocker [Diltiazem, Verapamil], Clonidin, Guanfacin):
Erhöhtes Risiko einer ventrikulären Arrhythmie, besonders Torsade de pointes. Klinische und elektrokardiographische 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 elektrokardiographisches 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,
– zentralwirksame Antihypertensiva,
– andere Arzneimittel: Baclofen, Thalidomid, Pizotifen, Clonidin.

Verstärkung einer zentraldämpfenden 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, sollte sowohl die Dosierung des Neuroleptikums als auch des eventuell eingesetzten Antiparkinson-Mittels (wegen der atropinartigen Eigenschaften des Letzteren) gegen Ende der Schwangerschaft reduziert werden.

Es stehen nur begrenzt Daten über die Anwendung von Tiaprid bei Schwangeren zur Verfügung. Tierstudien zeigen keinen direkt oder indirekt schädigenden Effekt im Hinblick auf eine Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung.

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, Hypotonie, Störungen des Muskeltonus (zu hoch oder zu niedrig), Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot, Bradykardie, Tachykardie, Mekoniumileus, verzögerte Mekoniumpassage, abdominelle Gasansammlung oder Schwierigkeiten beim Füttern berichtet. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen, um eine entsprechende Behandlung planen zu können.

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 Milch festgestellt. Beim Menschen liegen keine Daten bezüglich eines Übergangs von Tiaprid in die Muttermilch vor, so dass daher eine Anwendung während der Stillzeit nicht empfohlen wird.

Fertilität

Eine reduzierte Fertilität wurde bei Tieren, die mit Tiaprid behandelt wurden, beobachtet. Beim Menschen kann Tiaprid, aufgrund der Interaktion mit Dopaminrezeptoren, eine Hyperprolaktinämie hervorrufen, die einhergehen kann mit Amenorrhö, Anovulation und einer verminderten Fertilität (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 zentraldämpfenden 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:	≥ 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

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.

Spontanberichte nach Markteinführung

Folgende mit * gekennzeichnete Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung mitgeteilt.

Systemorganklasse	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 ab-

					schätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4) *
Erkrankungen des Immunsystems				Allergien	
Endokrine Erkrankungen	Hyperprolaktinämie				
Psychiatrische Erkrankungen	Benommenheit, Schlaflosigkeit, Sedierung, Unruhe, Teilnahmslosigkeit				Verwirrung*, Halluzination*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Hyponatriämie*, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)*
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel/Vertigo, Kopfschmerzen, Parkinsonismus bzw. parkinson-ähnliche Symptome: Tremor, Hypertonie, Hypokinesie, vermehrter Speichelfluss	Akathisie, Dystonie (wie Spasmus, Torticollis, okulogyrische Krise, Trismus)	Akute Dyskinesie		Spätdyskinesien*, malignes neuroleptisches Syndroms*, Bewusstlosigkeit*, Synkope*
Herzerkrankungen					QT-Verlängerungen*, ventrikuläre Arrhythmien* (Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardien mit Kammerflimmern, Herzstillstand, plötzlichem Tod) (siehe Abschnitt 4.4) *
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Aspirationspneumonie*
Leber- und Gallenerkrankungen					Anstieg der Leberenzyme*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					Konstipation*, intestinale Obstruktion*, Ileus*
Gefäßerkrankungen					Venöse Thromboembolie* (einschließlich Lungenembolie – bisweilen tödlich – und tiefer Venenthrombose), Hypotonie (meist orthostatisch) *
Schwangerschaft, Wochenbett und pe-					Entzugssyndrom bei Neugeborenen

rinatale Erkrankungen					(siehe Abschnitt 4.6) *
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Galaktorrhö, Amenorrhö, Vergrößerung der Brustdrüse, Schmerzen in der Brust, Impotenz			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Hautausschlag einschließlich erythematöser Hautausschlag*, makulopapulöser Hautausschlag*, Urtikaria*
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen					Anstieg der Kreatininphosphokinase im Blut*, Rhabdomyolyse*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Ermüdung	Gewichtszunahme			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					Sturz, v. a. bei älteren Patienten*

* Post-Marketing Beobachtungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Endokrine Erkrankungen

Häufig:

Hyperprolaktinämie (sie kann in einigen Fällen Galaktorrhö, Amenorrhö, Gynäkomastie, Menstruationsstörungen oder erektile Dysfunktion auslösen). Diese Symptome sind nach Absetzen des Arzneimittels reversibel.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

Schwindel/Vertigo, Kopfschmerzen, Parkinsonismus bzw. parkinsonähnliche Symptome. Diese Symptome sind im Allgemeinen durch die Verabreichung eines Arzneimittels gegen Parkinson reversibel.

Häufigkeit nicht bekannt:

Wie bei allen Neuroleptika können bei Langzeitanwendung (> 3 Monate) von Tiaprid Spätdyskinesien (gekennzeichnet durch rhythmische unwillkürliche Bewegungen vor allem der Zunge und/oder des Gesichtes), die einer sorgfältigen Überwachung bedürfen, auftreten. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Arzneimitteln gegen Parkinson nicht angezeigt, da diese entweder keine Wirkung zeigen oder eine Verschlechterung hervorrufen können.

Das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms (siehe Abschnitt 4.4) stellt eine potenziell tödliche Komplikation einer Neuroleptika-Behandlung dar.

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 ist 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, Benzamide;
ATC Code: N05AL03.
Tiaprid gehört zu den Ortho-Methoxy-substituierten Benzamiden (Orthopramiden), einer Gruppe zentralwirksamer 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 oraler Einnahme von 200 mg Tiaprid wird ein Serumspitzenspiegel von 1,3 µg/ml nach 1 Stunde erreicht (bei Älteren erfolgt eine langsamere Resorption). Die absolute Bioverfügbarkeit von Tiaprid ist 75%. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme wird die C_{max} um 40% erhöht.
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

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 Mammatumore; dieser Effekt ist mit den höheren Prolaktinspiegeln unter Tiaprid- Behandlung zu erklären.
Eine verminderte Fertilität, die auf die pharmakologische Wirkung der Substanz (Prolaktin- mediierter 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

Mannitol (E 421),
mikrokristalline Cellulose,
Povidon,
hochdisperses Siliciumdioxid,
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend

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
PVC/Aluminiumblisterstreifen
Packungsgröße: 20, 50 und 100 Stück.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
sanofi-aventis GmbH, Leonard-Bernstein-Straße 10, 1220 Wien, Österreich

8. Zulassungsnummer
17.800

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
30. März 1984 / 8. September 2010

10. Stand der Information
Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.