

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

SULPIRID BELUPO 50 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg sulpirida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 29,00 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Trda, bela želatinasta kapsula polnjena z belim praškom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri odraslih in mladostnikih, starih 14 do 18 let:

- shizofrenija
- depresivne motnje

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Shizofrenija

Priporočeni odmerek za zdravljenje shizofrenije je 200 - 400 mg sulpirida dvakrat na dan. Po potrebi lahko odmerek povečamo na dvakrat po 1200 mg na dan. Antipsihotični učinek dosežemo že z odmerkom 400 mg na dan, najvišji priporočeni dnevni odmerek pa je 2400 mg. Pri negativnih simptomih psihoze boljši učinek dosežemo z nižjimi odmerki, pri pozitivnih simptomih pa z višjimi odmerki sulpirida. Nižji odmerki sulpirida so učinkovitejši pri akutnih psihozah in pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni. Višji odmerki so potrebni pri bolnikih s hujšo, kronično shizofrenijo.

Depresivne motnje

Priporočeni odmerek je 100 - 400 mg sulpirida na dan, razdeljeno na več odmerkov.

Bolniki z okvaro ledvic

Sulpirid se primarno izloča preko ledvic, zato je najbolje odmerek prilagoditi ali povečati časovni interval med dvema odmerkoma glede na očistek kreatinina po shemi:

ÖČISTEK KREATININA (ml/s)	ODMEREK GLEDE NA OBIČAJNI ODMEREK (%)	POVEČANJE ČASOVNEGA INTERVALA MED DVEMA ODMEREKOMA
0,5 – 1,0	70	1,5 x
0,17 – 0,5	50	2 x
manj kot 0,17	34	3 x

Pediatrična populacija

Mladostniki, stari 14 do 18 let

Uporablja se enak razpon odmerkov kot pri odraslih.

Otroci do 14. leta starosti

Zdravilo Sulpirid Belupo ni priporočljivo dajati otrokom, mlajšim od 14 let.

Če obstaja potreba po zdravljenju s sulpiridom, se za to zdravnik lahko odloči in zdravi z odmerki 5-10 mg/kg telesne mase na dan.

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom lahko dajemo običajne odmerke za odrasle, razen v primeru okvare delovanja ledvic in kadar želimo zmanjšati pojav neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4). Starejši bolniki so lahko bolj občutljivi na zdravila, ki delujejo na osrednje živčevje, zato je treba zdravljenje pričeti s 25-50 % nižjim odmerkom za odrasle in ga postopoma zviševati do običajnega odmerka.

Pri starejših bolnikih z demenco obstoja večje tveganje za nastop smrti (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Sulpirid Belupo se jemlje peroralno.

Prisotnost hrane v črevesju zmanjša biorazpoložljivost sulpirida za 30 %, zato se zdravilo Sulpirid Belupo jemlje pred obrokom.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- feokromocitom
- parkinsonova bolezen; sočasno jemanje levodope
- hiperprolaktinemija, prisotnost od prolaktina odvisnih tumorjev (npr. prolaktinom hipofize in karcinom dojke)
- akutna zastrupitev z alkoholom, uspavali ali analgetiki

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri manjšem številu bolnikov lahko jemanje visokih odmerkov povzroči večji motorični nemir. Previdnost je potrebna pri zdravljenju agitiranih in agresivnih bolnikov in bolnikov s hipomanijo.

V redkih primerih so opazili ekstrapiramidne reakcije (akatzije), ki zahtevajo zmanjšanje odmerka sulpirida ali jemanje antiparkinsoničnega zdravila.

Kot pri drugih nevroleptikih se lahko pojavi maligni nevroleptični sindrom z znaki, kot so: hipertermija, rigidnost mišic, motnje avtonomnega živčevja, motnje zavesti. V takih primerih je treba zdravljenje s sulpiridom takoj prekiniti.

V primeru nagle prekinitve jemanja sulpirida se lahko pojavi slabost, bruhanje, znojenje in nespečnost. Lahko se pojavijo povratni znaki bolezni, akatizije, distonije, diskinezije. Zato je treba odmerek postopno zmanjševati.

Povečana previdnost je potrebna pri *bolnikih z zmanjšano funkcijo ledvic*, saj se 95 % sulpirida iz telesa izloči preko ledvic. Pri takih bolnikih moramo odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z epilepsijo. Bolnike, ki so imeli epilepsijo v preteklosti, je treba pazljivo nadzirati. Bolnikom, ki jemljejo antiepileptična zdravila, odmerka tega zdravila ni treba spreminjati. Opazili so pojav konvulzij tudi pri bolnikih, pri katerih se prej niso pojavljale.

Prav tako je potrebna previdnost *pri bolnikih z boleznimi srca in ožilja*, še posebej pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom boleznijo srca, anamnezo nenadne smrti in/ali podaljšanje intervala QT. Sulpirid lahko izzove podaljšanje QT intervala, ki v prisotnosti drugih rizičnih dejavnikov (npr. bradikardije, hipokaliemije in kongenitalno daljšega QT intervala, zdravil ki povzročajo bradikardijo) poveča tveganje za pojav ventrikularnih aritmij kot je *torsade de pointes*.

Med zdravljenjem s sulpiridom se izogibamo dodatnemu zdravljenju z drugimi antipsihotiki.

Potrebna je previdnost pri mlajših ženskah, ki še nimajo rednega mesečnega perila, ker lahko sulpirid povzroči amenorejo.

Večja previdnost je potrebna tudi pri bolnikih s hipertiroidizmom, obolenji pljuč ter pri bolnikih z zastajanjem urina.

Previdnost je potrebna pri osebah, preobčutljivih za druge benzamidne pripravke (metoklopramid, tiaprid, sultoprid).

Večja smrtnost pri starejših bolnikih z demenco

Podatki dveh večjih opazovalnih študij so pokazali, da obstaja pri starejših bolnikih z demenco, ki se zdravijo z antipsihotiki večje tveganje za nastop smrti, kot pri nezdravljenih. Ni dovolj podatkov za oceno velikosti tveganja, vzrok je še neznan.

Zdravilo Sulpirid Belupo ni indicirano za zdravljenje motenj obnašanja povezanih z demenco.

Pri jemanju antipsihotikov so zabeležili primere venske tromboembolije. Pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje z antipsihotiki, je pogosto prisotnih več rizičnih dejavnikov za razvoj venske tromboembolije, zato je treba pred in med zdravljenjem z zdravilom Sulpirid Belupo ugotavljati vse možne rizične dejavnike za razvoj venske tromboembolije in preventivno ukrepati.

Neželeni učinki (posturalna hipotenzija, sedacija in ekstrapiramidni simptomi) so pri starejših osebah pogostejši, zato odmerek zmanjšamo za 25 - 50 % (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Uporaba sulpirida pri otrocih ni v celoti raziskana, zato je pri dajanju zdravila Sulpirid Belupo otrokom do 14. leta potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba sulpirida in zdravil, ki učinkujejo na centralni živčni sistem (analgetiki in antitusiki na osnovi morfina, večina antihistaminikov, barbiturati, benzodiazepini in drugi anksiolitiki), lahko poveča sedativni učinek teh zdravil.

Prav tako lahko sulpirid zveča sedativni učinek alkohola, posledično pa zmanjša sposobnost upravljanja motornih vozil in dela s stroji.

Sulpirida in levodope ne uporabljamo sočasno zaradi antagonističnega učinka.

Zaradi možnosti pojava ventrikularnih aritmij (*torsade de pointes*) in podaljšanja QT intervala ni priporočena sočasna uporaba sulpirida in naslednjih zdravil:

- zdravil, ki inducirajo bradikardijo, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, nekateri zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. diltiazem in verapamil), klonidin in digitalis,
- zdravil, ki inducirajo hipokaliemijo (diuretiki, stimulacijska odvajala, amfotericin B, glukokortikosteroidi in tetrakosaktidi),
- antiaritmikov skupine I a (kinidin, dizopiramid), skupine III (amiodaron, sotalol),
- ostalih zdravil, kot so pimoziid, haloperidol, imipraminski antidepresivi, cisaprid, tioridazin, eritromicin, pentamidin.

Kadar uporabljamo sulpirid hkrati z antihipertenzivi, se zaradi aditivnega učinka lahko poveča antihipertenzivno delovanje in možnost pojava ortostatske hipotenzije.

Sočasno jemanje ali jemanje sulpirida v dveh urah po zaužitju zdravil za zdravljenje razjede (antacidi: aluminijev ali magnezijev hidroksid, sukralfat) lahko znatno zmanjša absorpcijo sulpirida.

Litij poveča tveganje za pojav ekstrapiramidnih neželenih učinkov.

Sulpirid lahko zmanjša učinkovitost ropinirola.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Sulpirid Belupo med nosečnostjo ni priporočljiva. Upravičena je le v primeru, ko zdravnik oceni, da pričakovane koristi zdravljenja matere opravičujejo možna tveganja za plod (glejte poglavje 5.3).

Pri novorojenčkih katerih matere so v zadnjem trimesečju nosečnosti jemale antipsihotike (vključno z zdravilom Sulpirid Belupo) obstaja tveganje za neželene učinke, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertenziji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati.

Dojenje

Zdravilo Sulpirid Belupo se izloča v materino mleko, zato se dojenje v času zdravljenja odsvetuje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Sulpirid Belupo vpliva na delovanje osrednjega živčevja. V času zdravljenja lahko pride do podaljšanja reakcijskega časa ali zmanjšanja sposobnosti koordinacije in tako zmanjša sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Prav tako lahko sulpirid zveča sedativni učinek alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s sulpiridom, so podobni neželenim učinkom drugih antipsihotikov, le da se večinoma pojavljajo redkeje. V nadaljevanju so razvrščeni po organskih sistemih. Ocena njihove pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni možna.

Med zdravljenjem s sulpiridom se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Bolezni endokrinega sistema

reverzibilna hiperprolaktinemija

Psihiatrične motnje

sedacija, zaspanost, depresija, moten spanec, nemir, zmanjšana zbranost

Bolezni živčevja

ekstrapiramidne motnje, med njimi simptomi parkinsonove bolezni (motnje tonusa mišic, ataksija in nezmožnost izvajanja hotnih gibov), vrtoglavica, glavobol, nejasen vid, zelo redko se lahko pojavi maligni nevroleptični sindrom, tardivna diskinezija

Žilne bolezni

ortostatska hipotenzija in redko zvišanje krvnega tlaka

Pri jemanju antipsihotikov so poročali o primerih venske tromboembolije, vključno s primeri pljučne embolije in globoke venske tromboze (pogostnost neznana).

Srčne bolezni

Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih podaljšanja intervala Q-T, ventrikularne aritmije (VF, VT), nenadnih nepojasnjenih smrtih, o primerih srčnega zastoja in *torsades de pointes*, pri čemer ti učinki veljajo za značilne za antipsihotike kot skupino zdravil.

Bolezni prebavil

suha usta, zaprtje, navzea, bruhanje in neješčnost

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redko pride do pojava holestatske zlatenice, ki spontano izzveni po prekinitvi zdravljenja.

Bolezni kože in podkožja

povečano znojenje

Motnje reprodukcije in dojk

galaktoreja, amenoreja, ginekomastija, impotenca, frigidnost

Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju

Odtagnitveni sindrom pri novorojenčkih (glejte poglavje 4.6).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

povečana telesna masa

Le redko pa se med zdravljenjem s sulpiridom pojavijo bolečine v predelu srca, poslabšanje hipotenzije in reverzibilna levkocitoza.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaužitje prevelikega odmerka redko vodi do življenjske ogroženosti, sicer pa se lahko pojavijo znaki zastrupitve, ki so odvisni od višine zaužitega odmerka. Če zaužijete v enkratnem odmerku 3 g sulpirida (60 kapsul) lahko pride do stanja vznemirjenosti in motnje v zavesti. Pri višjih odmerkih, več kot 3 g, lahko pride do sedacije, zmedenosti in ekstrapiramidnih simptomov. Pri odmerkih višjih kakor 7 g (140 Sulpirid 50 mg kapsul) lahko pride do izgube zavesti (koma) in hipotenzije.

Zdravljenje

V primeru zaužitja prevelikega odmerka, je treba takoj prenehati z jemanjem zdravila in uvesti ustrezne ukrepe za preprečevanje absorpcije in ohranjanje normalnih telesnih funkcij. Forsirana alkalna diureza lahko pospeši izločanje sulpirida iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki, benzamidi, oznaka ATC: N05AL01

Sulpirid je antipsihotik z antidopaminergičnim delovanjem. Ima veliko afiniteto do dopaminskih receptorjev v limbičnem sistemu in znatno manj izražen učinek na receptorje corpusa striatuma. Menimo, da antipsihotični učinek antipsihotikov temelji na njihovem delovanju na limbični sistem in da ekstrapiramidne neželene učinke antipsihotikov sproži antagonistični učinek na receptorje corpusa striatuma. Sulpirid primarno blokira limbične dopaminske receptorje v osrednjem živčevju in ima hkrati le majhen vpliv na corpus striatum, zato deluje antipsihotično in povzroča malo neželenih učinkov na živčevje. Periferni učinek sulpirida temelji na blokadi presinaptičnih receptorjev, kar poveča dopaminergični transport. Majhni odmerki dopamina primarno blokirajo presinaptične receptorje in tako povečajo dopaminergični transport (sproščanje in sintezo dopamina v osrednjem živčevju nadzorujejo avtoreceptorji). Sproščanje dopamina je povezano z izboljšanjem razpoloženja, zmanjšanje količine dopamina pa sproži simptome depresije. Antidepresivni učinek si razlagamo z učinkom majhnih odmerkov na aktivnost avtoreceptorjev.

Antipsihotično delovanje sulpirida dosežemo z odmerkom od 400 do 2400 mg na dan. Pri negativnih simptomih psihoze boljši učinek dosežemo z manjšimi odmerki, pri pozitivnih simptomih pa z večjimi odmerki sulpirida.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po zaužitju se sulpirid počasi in le delno absorbira iz prebavil. Pri ljudeh po peroralni uporabi je biološka uporabnost le 27 - 34 %. Farmakokinetika sulpirida je linearna. Največjo koncentracijo v plazmi doseže po 2 - 6 urah.

Porazdelitev

Manj kot 40 % sulpirida se veže na plazemske beljakovine. Porazdelitveni volumen znaša 0,94 l/kg telesne mase, njegova koncentracija v eritrocitih je enaka kot v plazmi. Sulpirid se hitro razporedi po tkivih, vendar slabo prehaja skozi krvno možgansko pregrado. Največjo koncentracijo doseže v jetrih, ledvicah in prebavilih. V osrednjem živčevju doseže le 2 - 5 % koncentracije v plazmi.

Biotransformacija in izločanje

Sulpirid se v organizmu ne presnavlja in se po intravenski aplikaciji izloči nespremenjen pretežno preko ledvic (70-95%). Po peroralnem dajanju lahko najdemo v blatu precejšnjo količino nespremenjenega sulpirida, kar je posledica slabe absorpcije iz prebavil. Preko ledvic se izloči le 15 - 30 % sulpirida v nespremenjeni obliki zaradi slabe absorpcije iz črevesja.

Eliminacijski razpolovni čas sulpirida je 6 do 8 ur, pri bolnikih z blago do hujšo ledvično okvaro pa je precej daljši (20 do 26 ur po intravenskem dajanju). Pri teh bolnikih moramo odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Izloča se tudi z materinim mlekom in lahko škodi otroku (glejte poglavje 4.6).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksičnost po enkratnem odmerku

Raziskave toksičnosti enkratnega odmerka so bile opravljene na miših. Pri peroralni aplikaciji je bila LD₅₀ 2250 mg/kg, pri subkutani 372 mg/kg, pri intravenski 44 mg/kg in 210 mg/kg pri intraperitonealni aplikaciji.

Pri enakih preiskavah na podganah je bila pri peroralni aplikaciji LD₅₀ večja od 4000 mg/kg, pri subkutani 1100 mg/kg, pri intravenski 50 mg/kg in 270 mg/kg pri intraperitonealni aplikaciji.

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Pri raziskavah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih v študijah na živalih so le-te 180 dni prejemale sulpirid v odmerkih 20 in 100 mg/kg (podgane) ter 100 mg/kg (psi) peroralno. Živali so sulpirid dobro prenašale, preiskave krvi, urina in blata pa so bili v mejah normale. Ob koncu raziskave pri živalih niso našli nobenih patoloških sprememb.

Teratogenost

Raziskave teratogenosti so opravili na podganah in kuncih s peroralnimi odmerki 10 do 50 mg/kg. Med zdravljenjem s sulpiridom na zarodkih niso opazili nobenih prirojenih deformacij ali sprememb.

Povprečni priporočeni dnevni odmerek sulpirida znaša 2 do 32 mg sulpirida na kg telesne mase (100-krat manj od tistih, ki so jih prejemale poskusne živali).

Mutagenost

Rezultati *in vitro* in *in vivo* raziskav mutagenosti sulpirida so bili negativni.

Kancerogenost

O morebitni kancerogenosti sulpirida ni podatkov.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri živalih, ki so prejemale sulpirid, so opazili zmanjšano plodnost povezano z farmakološkim delovanjem tega zdravila (povečano izločanje prolaktina). Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, embriofetalni ali postnatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro: laktoza monohidrat, koruzni škrob, magnezijev stearat, predgelirani koruzni škrob.

Kapsula: titanov dioksid (E171), želatina.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 30 trdimi kapsulami (2 x 15 kapsul v pretisnem omotu, Alu/pvc)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Belupo d.o.o., Dvoržakova 6, Ljubljana

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01470/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22.10.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 09.07.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 1. 2017