

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tiaprid - 1 A Pharma 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Tiaprid (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Antipsychotika-induzierten Spätdyskinesien vorwiegend oro-bucco-lingualer Art.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Abhängig von der Schwere der Erkrankung und vom Körpergewicht des Patienten sollten Erwachsene 3-mal täglich 100-200 mg Tiaprid einnehmen.

Die Tagesdosis für das aufgeführte Anwendungsgebiet sollte 300-600 mg Tiaprid betragen.

Der Therapieerfolg zeigt sich möglicherweise erst nach einer Behandlungsdauer von 4-6 Wochen.

Kinder und Jugendliche

Tiaprid ist nicht zur Behandlung von Kindern vorgesehen.

Niereninsuffizienz

Kreatinin-Clearance

50-80 ml/min = 75 % der normalen Tagesdosis

10-50 ml/min = 50 % der normalen Tagesdosis

weniger als 10 ml/min = 25 % der normalen Tagesdosis

Art der Anwendung

Tiaprid - 1 A Pharma sollte vorzugsweise mit ein wenig Flüssigkeit nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Tiaprid darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Prolaktin-abhängige Tumoren: z. B. hypophysäres Prolaktinom und Brustkrebs
- Phäochromozytom
- In Kombination mit Citalopram, Escitalopram, Domperidon, Hydroxyzin, Piperazin oder dopaminergen Arzneimitteln, die nicht zur Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzt werden (Cabergolin, Quinagolid) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Verlängerung des QT-Intervalls

Tiaprid kann dosisabhängig eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen. Dieser Effekt ist bekannt dafür, das Risiko schwerwiegender ventrikulärer Arrhythmien wie Torsade-de-pointes zu erhöhen und wird durch das Vorliegen einer Bradykardie, einer Hypokaliämie sowie eines angeborenen oder erworbenen Long-QT-Syndroms verstärkt (insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern; siehe Abschnitt 4.8). Vor jeder Anwendung sollte – sofern es der klinische Zustand des Patienten erlaubt – sichergestellt werden, dass keine Faktoren vorliegen, die das Auftreten dieser Rhythmusstörungen begünstigen könnten, wie z. B.

- Bradykardie mit einer Herzfrequenz unter 55 Schlägen/Minute
- Störungen des Elektrolythaushaltes, insbesondere Hypokaliämie
- angeborene Verlängerung des QT-Intervalls
- gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die eine ausgeprägte Bradykardie (Herzfrequenz unter 55 Schlägen/Minute), Hypokaliämie, verminderte kardiale Erregungsleitung oder eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen können (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5).
- Alkoholkonsum kann zu Elektrolytstörungen führen und daher das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5).

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

Außerhalb von Notfallsituationen wird empfohlen, im Rahmen der initialen klinischen Beurteilung ein Elektrokardiogramm (EKG) bei Patienten durchzuführen, bei denen eine längerfristige Behandlung mit einem Neuroleptikum indiziert ist.

Potenziell tödliches malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Bei ungeklärter Hyperthermie muss die Behandlung abgebrochen werden, da dieses Zeichen auf ein malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) hinweisen kann (Blässe, Hyperthermie, autonome Störungen, Bewusstseinsstörungen, Muskelrigidität; siehe Abschnitt 4.8). Es wurden Fälle atypischer Anzeichen beobachtet, wie z. B. Hyperthermie, auch in Abwesenheit von Muskelrigidität oder Hypertonie, sowie subfebrile Temperaturen.

Anzeichen einer vegetativen Dysfunktion, wie Schwitzen und arterielle Instabilität, können dem Beginn der Hyperthermie vorausgehen und daher Frühwarnzeichen sein.

Bei Verdacht auf MNS oder Hyperthermie nicht diagnostizierten Ursprungs, die entweder als frühes Anzeichen/Symptom eines MNS oder als atypisches MNS angesehen werden kann, sollte Tiaprid unverzüglich abgesetzt und der Patient unter ärztliche Aufsicht gestellt werden.

Aufgrund des bei jedem Neuroleptikum beobachteten MNS-Risikos sollte Tiaprid bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Neuroleptika oder anderen Arzneimitteln behandelt werden, von denen bekannt ist, dass sie MNS auslösen, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Obwohl diese Wirkung von Neuroleptika einen idiosynkratischen Ursprung haben kann, scheinen bestimmte Risikofaktoren dafür prädisponiert zu sein, wie z. B. Dehydration oder organische Hirnschäden.

Patienten mit Morbus Parkinson

Tiaprid sollte nicht bei Patienten mit Morbus Parkinson angewendet werden, außer in begründeten Ausnahmefällen.

Thromboembolie-Risiko

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Tiaprid identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz-Erkrankungen

Ältere Patienten mit Demenz-assoziiierter Psychose, die mit Antipsychotika behandelt werden, haben ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko. Analysen von 17 placebokontrollierten Studien (durchschnittliche Dauer von 10 Wochen), überwiegend mit Patienten, die atypische Antipsychotika einnahmen, zeigten ein zwischen 1,6-1,7-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Placebogruppe. Im Verlauf einer typischen 10-wöchigen kontrollierten Studie betrug das Mortalitätsrisiko bei den mit Verum behandelten Patienten etwa 4,5 % im Vergleich zu etwa 2,6 % in der Placebogruppe. Obwohl die Todesursachen in den klinischen Studien mit atypischen Antipsychotika unterschiedlich waren, schienen die meisten Todesfälle entweder kardiovaskulärer Art (z. B. Herzversagen, plötzlicher Tod) oder infektionsbedingt (z. B. Pneumonie) zu sein.

Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass, ähnlich zu den atypischen Antipsychotika, auch die Behandlung mit konventionellen Antipsychotika die Mortalität erhöhen kann. In welchem Umfang die in den epidemiologischen Studien beobachtete erhöhte Mortalität den Antipsychotika und nicht patientenbezogenen Eigenschaften zugeschrieben werden kann, ist unklar.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen (Schlaganfall)

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten älteren Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das 3-fache erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Placebo beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt. Tiaprid sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Hyperprolaktinämie

Tiaprid kann die Prolaktinspiegel erhöhen (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist bei der Anwendung von Tiaprid Vorsicht geboten und Patienten mit einer persönlichen oder familiären Vorgeschichte von Brustkrebs sollten, unabhängig vom Geschlecht, während der Therapie engmaschig überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Verminderte Peristaltik

Einige Antipsychotika sind mit einer verminderten Darmperistaltik verbunden, die von Verstopfung über Darmverschluss, Stuhlstau bis hin zu paralytischem Ileus reicht. Komplikationen mit einer hohen Mortalitätsrate, wie ischämische Kolitis und Darmnekrose, die zu einer raschen Verschlechterung des Zustands des Patienten bis hin zu einem septischen Schocks führen, wurden selten berichtet. Das Auftreten unspezifischer klinischer Symptome wie Bauchschmerzen im Zusammenhang mit Erbrechen und/oder Durchfall muss genau überwacht werden. Besondere Aufmerksamkeit ist erforderlich bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, von denen bekannt ist, dass sie Verstopfung verursachen (insbesondere Arzneimittel mit anticholinergen Eigenschaften), und bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Dickdarmerkrankungen oder einer Vorgeschichte von Unterbauchoperationen, da diese den Zustand verschlimmern können. Es ist zwingend erforderlich, dass Verstopfung erkannt und aktiv behandelt wird.

Dieses Medikament sollte nicht bei akutem Alkoholismus angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung dieses Arzneimittels mit Alkohol, Levodopa, dopaminergen Antiparkinsonmitteln, Antiparasitika mit bekanntem Risiko für das Auftreten von Torsade-de-pointes, Neuroleptika sowie anderen Arzneimitteln mit bekanntem Risiko für Torsade-de-pointes oder mit Methadon wird nicht empfohlen.

Vorsichtsmaßnahmen

Tiaprid darf in folgenden Fällen nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden:

- Da Tiaprid vorwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Niereninsuffizienz) die Dosis vom Arzt vermindert werden, da ansonsten aufgrund einer möglichen Überdosierung ein potenzielles Risiko für das Auftreten eines Komas bestehen kann (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.8).
- Während der Behandlung mit Tiaprid sollte eine verstärkte Überwachung erfolgen:
 - bei Patienten mit Epilepsie, aufgrund einer möglichen Absenkung der Krampfschwelle;
 - bei älteren Patienten, aufgrund einer erhöhten Anfälligkeit für orthostatische Hypotonie, Bewusstseinsstörungen und Koma;
 - bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen, aufgrund hämodynamischer Veränderungen, insbesondere Hypotonie.

Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose wurden im Zusammenhang mit Antipsychotika, einschließlich Tiaprid, berichtet. Infektionen mit unklarer Genese oder Fieber können Anzeichen einer Blutdyskrasie sein (siehe Abschnitt 4.8) und erfordern unverzüglich eine hämatologische Untersuchung.

Kinder und Jugendliche

Tiaprid ist nicht zur Behandlung von Kindern vorgesehen (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Wie auch bei anderen Neuroleptika sollte Tiaprid bei älteren Patienten mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da ein Risiko für das Auftreten eines verminderten Bewusstseinszustands und Komats besteht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die orthostatische Hypotonie verursachen können

Neben Antihypertensiva können viele weitere Arzneimittel eine orthostatische Hypotonie verursachen. Dies trifft insbesondere auf Nitrate, Phosphodiesterase-Typ-5-Hemmer, in der Urologie eingesetzte Alpha-Blocker, trizyklische Antidepressiva, phenothiazinische Neuroleptika, Dopaminagonisten sowie Levodopa zu.

Die gleichzeitige Anwendung kann daher die Häufigkeit und den Schweregrad dieser unerwünschten Reaktion erhöhen. Es sind die für jede Arzneimittelklasse spezifischen Interaktionsprofile zu beachten sowie die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Beruhigungsmittel

Es ist zu berücksichtigen, dass zahlreiche Arzneimittel oder Substanzen additive zentral dämpfende Wirkungen auf das zentrale Nervensystem entfalten und zu einer verminderten Wachsamkeit beitragen können. Zu diesen Arzneimitteln und Substanzen gehören Morphinderivate (Analgetika, Antitussiva und Substitutionsbehandlungen), Neuroleptika, Barbiturate, Benzodiazepine, nicht-benzodiazepinhaltige Anxiolytika (z. B. Meprobamat), Hypnotika, sedierende Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin und Trimipramin), sedierende H1-Antihistaminika, zentral wirksame Antihypertensiva, Baclofen sowie Thalidomid.

Wegen des Risikos eines malignen neuroleptischen Syndroms (MNS) ist Vorsicht geboten, wenn Tiaprid gleichzeitig mit anderen Neuroleptika oder anderen Arzneimitteln angewendet wird, von denen bekannt ist, dass sie MNS auslösen (siehe Abschnitt 4.4).

Medikamente, die Torsades de Pointes verursachen können

Diese schwere Herzrhythmusstörung kann durch eine Reihe von Medikamenten verursacht werden, ob antiarrhythmisch oder nicht. Eine Hypokaliämie (siehe kaliumausscheidende Arzneimittel) stellt ebenso einen begünstigenden Faktor dar, wie eine Bradykardie (siehe herzfrequenzsenkende Arzneimittel), sowie eine angeborene oder erworbene vorbestehende QT-Intervallverlängerung.

Zu den Arzneimitteln, die diese Nebenwirkung verursachen, zählen Antiarrhythmika der Klassen Ia und III sowie einige Neuroleptika. Darüber hinaus kann sie auch durch andere Arzneimittel hervorgerufen werden, die nicht diesen Klassen angehören.

Für Erythromycin und Vincamin betrifft diese Wechselwirkung ausschließlich intravenös angewendete Darreichungsformen.

Grundsätzlich ist die gleichzeitige Anwendung eines torsadogenen Arzneimittels mit einem weiteren torsadogenen Arzneimittel kontraindiziert.

Für bestimmte als unverzichtbar angesehene Wirkstoffe bestehen Ausnahmen; diese sind lediglich bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen torsadogenen Arzneimitteln nicht empfohlen. Hierzu zählen Antiparasitika (Chloroquin, Halofantrin, Lumefantrin, Pentamidin), Arsenverbindungen, Hydroxychloroquin, Methadon, Crizotinib, Cotrimoxazol sowie Neuroleptika.

Citalopram, Escitalopram, Domperidon, Hydroxyzin und Piperazin fallen nicht unter diese Ausnahmeregelung und sind gemäß einer europäischen regulatorischen Entscheidung in Kombination mit sämtlichen anderen torsadogenen Arzneimitteln kontraindiziert.

Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3)

Nicht-antiparkinsonische Dopaminagonisten (z. B. Cabergolin, Quinagolid)

Zwischen Dopaminagonisten und Neuroleptika besteht ein gegenseitiger Antagonismus. Dopaminerge Arzneimittel können psychotische Störungen auslösen oder verschlechtern.

Ist bei Patienten mit Parkinson-Syndrom, die mit dopaminergen Arzneimitteln behandelt werden, eine neuroleptische Therapie erforderlich, sollte das dopaminerge Arzneimittel schrittweise bis zum Absetzen reduziert werden (ein plötzliches Absetzen ist mit dem Risiko eines malignen neuroleptischen Syndroms verbunden).

Citalopram, Escitalopram, Domperidon, Hydroxyzin, Piperazin

Erhöhtes Risiko ventrikulärer Herzrhythmusstörungen, insbesondere von Torsade de Pointes.

Nicht empfohlene Kombinationen (siehe Abschnitt 4.4)

Tiaprid sollte nicht mit Medikamenten kombiniert werden, die das QT-Intervall verlängern und schwerwiegende Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) auslösen können. Daher wird die Einnahme zusammen mit folgenden Arzneimitteln nicht empfohlen.

Substanzen, die mit einem Risiko für Torsade de Pointes assoziiert sind:

Beispiele hierfür sind Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Quinidin, Hydrochinidin, Disopyramid) und Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Dronedaron, Sotalol) sowie Arzneimittel wie Arsenverbindungen, Kokain, Crizotinib, intravenös verabreichtes Erythromycin, Hydroxychloroquin, Mequitazin, Methadon, Moxifloxacin, Spiramycin, Toremifen, Vandetanib und intravenös verabreichtes Vincamin

Erhöhtes Risiko ventrikulärer Herzrhythmusstörungen, insbesondere von Torsade de Pointes.

Kann die Kombination nicht vermieden werden, sind regelmäßige klinische und elektrokardiographische Kontrollen erforderlich.

Bestimmte **Neuroleptika** sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Torsade-de-pointes assoziiert (z. B.

Amisulprid, Pipotiazine, Sertindol, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol, Fluphenazin, Pipamperon, Flupentixol, Zuclopenthixol, Thioridazin).

Erhöhtes Risiko ventrikulärer Herzrhythmusstörungen, insbesondere von Torsade de Pointes. Kann die Kombination nicht vermieden werden, sind regelmäßige klinische und elektrokardiographische Kontrollen erforderlich.

Einige Antiparasitika mit einem Risiko für Torsade de Pointes (z. B. Chloroquin, Halofantrin, Lumefantrin und Pentamidin)

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere Torsade-de-pointes. Wenn möglich, eine der beiden Behandlungen abbrechen. Wenn eine gleichzeitige Behandlung nicht vermieden werden kann, sollte das QT-Intervall vor dem Beginn der Behandlung überprüft und die Herzfunktion (EKG) überwacht werden.

Alkohol (Getränk oder Hilfsstoff)

Alkohol kann die sedierende Wirkung von Antipsychotika verstärken. Die Veränderung der Wachsamkeit kann das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Der Genuss von alkoholischen Getränken und die Einnahme alkoholhaltiger Arzneimittel soll vermieden werden.

Dopaminerge Antiparkinson-Arzneimittel (z. B. Amantadin, Apomorphin, Bromocriptin, Entacapon, Lisurid, Pergolid, Piribedil, Pramipexol, Rasagilin, Ropinirol, Rotigotin, Selegilin und Tolcapon)

Gegenseitiger Antagonismus von dopaminergen Arzneimitteln und Antipsychotika.

Dopaminerge Arzneimittel können psychotische Störungen auslösen oder verstärken. Wenn eine antipsychotische Therapie bei Patienten mit Morbus Parkinson, die mit dopaminergen Arzneimitteln behandelt werden, nicht vermieden werden kann, müssen diese Arzneimittel ausschleichend reduziert und abgesetzt werden (ein plötzliches Absetzen birgt das Risiko eines malignen neuroleptischen Syndroms).

Delamanid

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere Torsade-de-pointes. Wenn die Kombination nicht vermieden werden kann, sind regelmäßige klinische und elektrokardiographische Kontrollen erforderlich.

Levodopa

Gegenseitiger Antagonismus von Levodopa und Neuroleptika. Bei Patienten mit Parkinson sollten für jedes dieser Arzneimittel die minimal wirksamen Dosen angewendet werden.

Natriumoxybat

Verstärkte zentrale Dämpfung. Eine beeinträchtigte Wachsamkeit kann das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen gefährlich machen.

Sulfamethoxazol + Trimethoprim

Rhythmusstörungen, insbesondere Torsade-de-pointes. Wenn die Kombination nicht vermieden werden kann, sind regelmäßige klinische und elektrokardiographische Kontrollen erforderlich.

Torsade-de-pointes-auslösende Arzneimittel (außer Arsenverbindungen, Antiparasitika, Neuroleptika)

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere Torsade-de-pointes. Wenn die Kombination nicht vermieden werden kann, sind regelmäßige klinische und elektrokardiographische Kontrollen erforderlich.

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung erfordern

Betablocker bei Herzinsuffizienz

Die Kombination mit Betablockern, die bei Herzinsuffizienz verabreicht werden (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol, Nebivolol) erhöht das Risiko ventrikulärer Arrhythmien, insbesondere Torsade de pointes. Daher ist eine klinische und elektrokardiographische Überwachung erforderlich.

Anagrelid

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere Torsade-de-pointes. Klinische und elektrokardiographische Überwachung bei gleichzeitiger Anwendung.

Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere Torsade-de-pointes. Klinische und elektrokardiographische Überwachung während der Kombination.

Herzfrequenzsenkende Arzneimittel (insbesondere Antiarrhythmika der Klasse Ia, Betablocker, bestimmte Antiarrhythmika der Klasse III, bestimmte Calciumkanalblocker [Diltiazem, Verapamil], Herzglykoside, Pasireotid, Pilocarpin, Anticholinesterasen, Clonidin, Guanfacin)

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen, einschließlich Torsade-de-pointes. Klinische und elektrokardiographische Überwachung während der Kombination.

Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere Torsade-de-pointes. Klinische und elektrokardiographische Überwachung während der Kombination.

Glasdegib

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere Torsade-de-pointes. Klinische und elektrokardiographische Überwachung bei gleichzeitiger Anwendung.

Kaliumausscheidende Arzneimittel (kaliumausscheidende Diuretika, allein oder in Kombination, stimulierende Laxanzien, Glukokortikoide, Tetracosactid sowie intravenöses Amphotericin B)

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere Torsade-de-pointes. Eine bestehende Hypokaliämie ist vor Anwendung des Arzneimittels zu korrigieren; darüber hinaus sind eine klinische Überwachung sowie Kontrollen der Elektrolyte und des Elektrokardiogramms erforderlich.

Lithium

Risiko des Auftretens neuropsychiatrischer Symptome, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom oder eine Lithiumintoxikation hindeuten. Regelmäßige klinische und laborchemische Überwachung, insbesondere zu Beginn der Kombination.

Arzneimittel, die einen männlichen Hypogonadismus verursachen können

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere Torsade-de-pointes. Klinische und elektrokardiographische Überwachung bei gleichzeitiger Anwendung.

Ondansetron

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere Torsade-de-pointes. Klinische und elektrokardiographische Überwachung während der Kombination.

Weitere Kombinationen die berücksichtigt werden müssen:

Antihypertonika (alle)

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Antihypertensiva besteht das erhöhte Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additiver Effekt).

Aripiprazol

Risiko einer verminderten Wirksamkeit, insbesondere von Aripiprazol, aufgrund eines durch das Neuroleptikum verursachten Dopaminrezeptor-Antagonismus.

Andere ZNS-dämpfende Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tiaprid mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln kommt es zu einer Wirkungsverstärkung. Hierzu gehören Narkotika (Analgetika, Antitussiva und Opioid-Ersatzbehandlung), Barbiturate, Benzodiazepine, andere nicht-Benzodiazepin-Anxiolytika, Hypnotika, Antipsychotika, sedierende Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin); sedierende H₁-Antihistaminika, zentral wirkende Antihypertonika (wie Clonidin und analoge Substanzen) und andere Arzneimittel: Baclofen, Thalidomid, Pizotifen. Eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit kann das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen gefährlich werden lassen.

Betablocker bei Patienten mit Herzinsuffizienz (z. B. Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol, Nebivolol) (für Betablocker, die zur Behandlung der Herzinsuffizienz eingesetzt werden, siehe Abschnitt „Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung erfordern“).

Vasodilatatorischen Effekt und erhöhtes Risiko einer Hypotonie, insbesondere einer orthostatischen Hypotonie (additiver Effekt).

Dapoxetin

Risiko erhöhter Nebenwirkungen, insbesondere wie Schwindel oder Synkopen.

Orlistat

Risiko eines Behandlungsversagens bei gleichzeitiger Behandlung mit Orlistat.

Anticholinergika

Anticholinergika, wie z. B. Biperiden, können die Wirkung von Tiaprid abschwächen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Tiaprid bei Schwangeren liegen nur begrenzt hinreichende Daten vor. Tiaprid ist plazentagängig. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Neugeborene, die während des 3. Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Tiaprid) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können (siehe Abschnitt 4.8). Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Tierversuche haben gezeigt, dass Tiaprid in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Tiaprid in die menschliche Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das zu stillende Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss entschieden werden, ob das Stillen eingestellt oder auf die Tiaprid-Therapie verzichtet wird, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben eine Abnahme der Fertilität aufgrund der pharmakologischen Wirkungen des Arzneimittels (prolaktinabhängiger Effekt) gezeigt (siehe auch Abschnitt 5.3). Beim Menschen kann Tiaprid aufgrund der Wechselwirkung mit Dopamin-Rezeptoren eine Hyperprolaktinämie hervorrufen, welche mit Amenorrhö, fehlender Ovulation und beeinträchtigter Fertilität einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.8).

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

Tiaprid kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zu Sedierung führen (siehe Abschnitt 4.8) und daher 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.

4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
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	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Nachfolgend aufgelistete Nebenwirkungen wurden im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien mit den Häufigkeiten „häufig“, „gelegentlich“ und „selten“ berichtet. Es ist zu berücksichtigen, dass in einigen Fällen Nebenwirkungen von den Symptomen der zu behandelnden Grunderkrankung schwierig zu unterscheiden sind. Zusätzlich wurden Fälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Markteinführung berichtet (nur Spontanberichte, siehe Spalte „Nicht bekannt“).

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4)	
Endokrine Erkrankungen	Hyperprolaktinämie, die nach Absetzen der Therapie reversibel ist und möglicherweise Galaktorrhö, Amenorrhö, Gynäkomastie, Brusthypertrophie, Brustschmerzen, Orgasmusstörungen und erektile Dysfunktion verursachen kann.			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyponatriämie, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)	
Psychiatrische Erkrankungen	Benommenheit/Stupor, Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Apathie	Verwirrtheit, Halluzinationen		

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt*
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel/Vertigo, Kopfschmerzen, Parkinsonismus und damit Syndrom-verbundene Symptome (Tremor, Rigidity, erhöhter Muskeltonus, Hypokinesie, vermehrter Speichelfluss). Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome nach Anwendung eines Anticholinergikums (z. B. Biperiden) zurück.	Akathisie, Dystonie (Spasmen, Torticollis spasticus, Blickkrämpfe, Kiefersperre). Diese Symptome bilden sich im Allgemeinen nach Beendigung der Behandlung oder nach Anwendung eines Anticholinergikums (z. B. Biperiden) zurück. Krampfanfall, Synkope	akute Dyskinesie. Diese Symptome sind in der Regel nach Verabreichung von Antiparkinson-Medikamenten reversibel., Spätdyskinesien, die durch unwillkürliche rhythmische Bewegungen der Zunge, des Gesichts und der Gliedmaßen gekennzeichnet sind, wurden, wie bei anderen Neuroleptika, berichtet, insbesondere nach längerer Verabreichung von mehr als drei Monaten. Antiparkinson-Medikamente haben keine Wirkung oder können eine Verschlechterung verursachen. Wie bei anderen Neuroleptika kann ein malignes neuroleptisches Syndrom potentiell tödlich sein (siehe Abschnitt 4.4). Verlust des Bewusstseins.	
Herzerkrankungen			Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikuläre Arrhythmien wie Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, die zu ventrikulärem Flimmern oder Herzstillstand sowie plötzlichem Tod führen kann (siehe Abschnitt 4.4)	
Gefäßerkrankungen		tiefe Venenthrombose (siehe Abschnitt 4.4), Hypotonie, in der Regel orthostatisch	Lungenembolie. Tödliche Verläufe können vorkommen	

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenentzündung bei Inhalation, Atemdepression in Kombination mit anderen Beruhigungsmitteln des Zentralnervensystem	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Verstopfung (siehe Abschnitt 4.4).	Darmverschluss, Ileus (siehe Abschnitt 4.4).	
Leber- und Gallenerkrankungen			erhöhte Leberenzyme	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag einschließlich erythematöser Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag	Nesselsucht	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut, Rhabdomyolyse	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				extrapyramidale Symptome des Neugeborenen, Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Amenorrhoe, Orgasmusstörung	Brustvergrößerung, Brustschmerzen, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, erektile Dysfunktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (schnelle Ermüdbarkeit/Schwäche), Müdigkeit	Gewichtszunahme		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				Sturz, insbesondere bei älteren Patienten

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Die Erfahrung mit einer Überdosierung von Tiaprid ist begrenzt. Benommenheit, Sedierung, Koma, Blutdruckabfall und extrapyramidale Symptome wurden beobachtet. Über Todesfälle wurde hauptsächlich bei Kombination mit anderen psychotropen Arzneimitteln berichtet.

Behandlung

Im Falle einer akuten Überdosierung sollte an die Möglichkeit der Einnahme mehrerer Arzneimittel gedacht werden. Nach einer oralen Überdosierung kann eine Behandlung zur Reduzierung der Resorption durchgeführt werden (Magenspülung im Falle einer möglicherweise schweren Intoxikation und, kurz nach der Einnahme, Gabe von Aktivkohle in Kombination mit Laxanzien).

Eine Hämodialyse zur Entfernung des Arzneistoffs sollte nicht im Übermaß durchgeführt werden, da Tiaprid nur mäßig dialysierbar ist.

Für Tiaprid gibt es kein spezifisches Antidot. Es sollten daher angemessene unterstützende Maßnahmen (Überwachung der Vitalfunktionen und der Herzfähigkeit) durchgeführt werden, bis der Patient sich erholt hat.

Im Falle von schweren extrapyramidalen Symptomen sollten Anticholinergika angewendet werden.

Zur Therapie der Dyskinesien empfiehlt sich die Gabe eines Antiparkinsonmittels. In der Praxis kommt es allerdings nach Absetzen der Medikation innerhalb von wenigen Stunden zur Normalisierung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika; Benzamide
ATC-Code: N05AL03

Tiaprid ist ein atypisches Antipsychotikum, das in *In-vitro*-Studien eine Selektivität für D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren aufweist, ohne Affinität für Rezeptor-Subtypen der wesentlichen zentralen Neurotransmitter (einschließlich Serotonin, Noradrenalin und Histamin). Diese Eigenschaften wurden in neurochemischen Studien und Verhaltensstudien bestätigt, bei denen antidopaminerge Eigenschaften, bei Fehlen von Sedierung, Katalepsie und kognitiver Beeinträchtigung, gezeigt werden konnten. Tiaprid ist besonders aktiv an Rezeptoren, die zuvor für Dopamin sensibilisiert wurden; dieser Effekt wird für die antidyskinetischen Eigenschaften von Tiaprid verantwortlich gemacht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tiaprid wird rasch resorbiert. Maximale Plasmaspiegel des Wirkstoffs werden schon innerhalb 1 Stunde nach oraler Gabe erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit der Tabletten beträgt 75-78 %. Bei Einnahme unmittelbar nach einer Mahlzeit erhöht sich die Bioverfügbarkeit um etwa 20 %, und die maximale Plasmakonzentration steigt um etwa 40 %. Bei älteren Patienten erfolgt die Resorption verzögert.

Verteilung

Tiaprid wird rasch im gesamten Körper verteilt (innerhalb von weniger als 1 Stunde). Tiaprid passiert die Blut-Hirn-Schranke sowie die Plazentaschranke, ohne sich anzureichern.

In tierexperimentellen Studien wurde eine Ausscheidung in die Milch beobachtet; das Milch/Blut-Verhältnis beträgt 1:2. Tiaprid bindet nicht an Plasmaproteine und weist nur eine sehr geringe Bindung an Erythrozyten auf.

Biotransformation und Elimination

Die Ausscheidung von Tiaprid erfolgt weitgehend im ersten 24-Stunden-Harn. Die Substanz wird hauptsächlich unverändert ausgeschieden. Daneben konnten noch 2 Metaboliten identifiziert werden: es handelt sich dabei um das N-Oxid und das N-Monodesethyl-Derivat des Wirkstoffs. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 3 Stunden. Es wird überwiegend über den Urin ausgeschieden; seine renale Clearance beträgt 330 ml/min.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute und subchronische Toxizität von Tiaprid ist gering, die Intoxikationssymptome (siehe auch Abschnitt 4.9) sind überwiegend vom zentralen dopaminantagonistischen Wirkmechanismus und von den hormonalen Veränderungen im Organismus (Hyperprolaktinämie) abzuleiten. Hinweise auf Mutagenität liegen nicht vor.

Embryo-fetale Entwicklung:

In Reproduktionstoxizitätsstudien zeigte Tiaprid keine Teratogenität, das Gleiche gilt für die Embryofetotoxizität. Bei den höchsten Dosen (80 und 160 mg/kg/Tag) traten jedoch embryotoxische Effekte bei Kaninchen auf.

Studien zu neurologischen Entwicklungsstörungen bei tierischen Nachkommen sind unzureichend.

In einer Peri-Postnatalstudie an der Ratte kam es bei hoher Dosierung zu toxischen Effekten bei den Nachkommen. Bei chronischer Applikation am Versuchstier traten Veränderungen an den Geschlechtsorganen (Hoden, Prostata, Uterus, Ovar) und Fertilitätsstörungen auf. An Brustdrüse, Hypophyse und dem endokrinen Pankreas- und Nebennierengewebe nahm die Anzahl an Hyperplasien und Neoplasien zu. Alle genannten Effekte werden ursächlich auf die chronisch erhöhte Prolaktinkonzentration im Blut zurückgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
- mikrokristalline Cellulose (E 460)
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b)
- Povidon K30 (E 1201)
- hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in PVC/Aluminium-Blisterpackungen in einem Umkarton verpackt.

Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH

Industriestraße 18

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-3030

E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

64941.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 1. September 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. April 2012

10. STAND DER INFORMATION

{Monat JJJ}

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig