

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TIAPRIDAL, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 100 mg tiaprydu (*Tiapridum*) w postaci 111,10 mg tiaprydu chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Okrągłe tabletki barwy białej do barwy kości słoniowej, z krzyżykiem dzielącym na jednej stronie i wytłoczonym napisem „T100” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Pobudzenie psychomotoryczne i agresywne zachowania u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zwykle stosuje się 200 mg na dobę przez okres 1 do 2 miesięcy.

Dawka maksymalna wynosi 300 mg/dobę.

Leczenie rozpoczyna się od dawki 50 mg dwa razy na dobę, a następnie zwiększa się w ciągu kolejnych 2-3 dni do 100 mg trzy razy na dobę.

Niewydolność wątroby

Lek jest metabolizowany w niewielkim stopniu, dlatego zmniejszenie dawkowania nie jest konieczne.

Niewydolność nerek

Dawkę należy zmniejszyć do 75% standardowej dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30-60 ml/min, do 50% standardowej dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny 10-30 ml/min i do 25% standardowej dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Stosowanie u pacjentów z nowotworami, których wzrost jest zależny od poziomu prolaktyny, np. gruczolak przysadki typu *prolactinoma*, nowotwór piersi zależny od prolaktyny.
- Guz chromochłonny.
- Jednoczesne stosowanie z lewodopą (patrz punkt 4.5).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku innych leków neuroleptycznych, może wystąpić złośliwy zespół neuroleptyczny, potencjalnie śmiertelne powikłanie objawiające się hipertermią, sztywnością mięśni i zaburzeniami wegetatywnymi (patrz punkt 4.8). Obserwowano przypadki z nietypowymi objawami, takimi jak brak sztywności mięśni lub hipertonii oraz niższa gorączka. W razie wystąpienia niewyjaśnionej hipertermii, należy zaprzestać leczenia tiaprydem.

Leki neuroleptyczne mogą obniżać próg drgawkowy, chociaż nie zostało to ocenione dla tiaprydu. Zaleca się dokładne monitorowanie pacjenta z padaczką w wywiadzie w trakcie leczenia tiaprydem.

U pacjentów z niewydolnością nerek należy zmniejszyć dawkę ze względu na możliwość wystąpienia śpiączki z powodu przedawkowania (patrz punkt 4.2 i punkt 4.9).

U pacjentów z chorobą Parkinsona lek należy stosować tylko wtedy, gdy jest to niezbędnie konieczne.

U osób w podeszłym wieku, podobnie jak w przypadku innych leków neuroleptycznych, tiapryd powinien być stosowany szczególnie ostrożnie ze względu na ryzyko zaburzeń świadomości oraz śpiączki.

Wydłużenie odstępu QT

Tiapryd może powodować wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG. Działanie to zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca, takich jak *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). Przed zastosowaniem leku, jeśli stan kliniczny pacjenta na to pozwala, wskazane jest upewnić się, że nie występuje żaden z czynników sprzyjających tego typu zaburzeniom rytmu serca, jak na przykład:

- bradykardia (poniżej 55 uderzeń serca na minutę),
- zaburzenia elektrolitowe, w szczególności hipokaliemia,
- wrodzone wydłużenie odstępu QT,
- stosowane obecnie leki, które mogą powodować znaczną bradykardię (poniżej 55 uderzeń serca na minutę), zaburzenia elektrolitowe, zwolnienie przewodzenia w mięśniu sercowym lub wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5).

Tiapryd powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Obserwowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism - VTE), czasami kończące się zgonem, po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych. Ze względu na to, że u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka VTE, należy zachować ostrożność w stosowaniu leku u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia VTE.

Zwiększone ryzyko zgonu w grupie pacjentów w podeszłym wieku, z otępieniem

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją, leczeni lekami przeciwpsychotycznymi, są w grupie zwiększonego ryzyka zgonu. Analiza 17 badań prowadzonych z kontrolą placebo (zwykle przez 10 tygodni), głównie z udziałem pacjentów

przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne, wykazała, że ryzyko zgonu pacjentów przyjmujących lek było 1,6 do 1,7 razy większe od ryzyka zgonu pacjentów przyjmujących placebo. W przebiegu typowego, 10-tygodniowego kontrolowanego badania, wskaźnik zgonów wśród pacjentów przyjmujących lek wynosił około 4,5% wobec 2,6% w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonów w badaniach klinicznych dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych były różne, wydaje się, że powodem większości zgonów były zaburzenia krążenia (np. niewydolność serca, nagły zgon) lub choroby infekcyjne (np. zapalenie płuc). Badania obserwacyjne sugerują, że podobnie jak w przypadku stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych leczenie konwencjonalnymi lekami przeciwpsychotycznymi może wiązać się ze zwiększoną śmiertelnością. Nie jest jasne, w jakim stopniu zwiększona śmiertelność stwierdzona w badaniach obserwacyjnych może być przypisana atypowym lekom przeciwpsychotycznym, a w jakim pewnym cechem pacjentów.

Udar naczyniowy mózgu

W randomizowanych badaniach klinicznych względem placebo przeprowadzonych w populacji osób w podeszłym wieku z otępieniem leczonych różnymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi obserwowano 3-krotne zwiększenie ryzyka udaru naczyniowego mózgu. Mechanizm zwiększenia takiego ryzyka nie jest znany. Nie można również wykluczyć zwiększenia ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych i innych populacji. Tiapryd powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Dzieci i młodzież

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tiaprydu u dzieci i młodzieży.

Obserwowano przypadki leukopenii, neutropenii i agranulocytozy po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych, włączając Tiapridal. Niewyjaśnione infekcje lub gorączka mogą być objawem nieprawidłowego składu krwi (patrz punkt 4.8.), konieczne jest bezzwłoczne wykonanie badań krwi.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia leków przeciwwskazane

- Lewodopa: wzajemny antagonizm lewodopy i neuroleptyków.

Skojarzenia leków niewskazane

- Alkohol: nasila sedatywne działanie neuroleptyków. Podczas leczenia należy unikać picia alkoholu i stosowania leków zawierających alkohol.

- Leki, które mogą powodować wystąpienie *torsade de pointes* lub wydłużenie odstępu QT:

- leki powodujące bradykardię, takie jak leki hamujące receptory β -adrenergiczne, indukujące bradykardię leki blokujące kanał wapniowy, takie jak: diltiazem i werapamil, klonidyna, guanfacyna, glikozydy naparstnicy;

- leki powodujące hipokaliemię: leki diuretyczne, leki przeczyszczające, amfoterycyna B podawana dożylnie, glukokortykoidy, tetrakozaktydy.

Hipokaliemia powinna zostać skorygowana;

- leki przeciwartmienne klasy Ia, takie jak chinidyna, dizopiramid;

- leki przeciwartmienne klasy III, takie jak amiodaron, sotalol;

- inne leki, takie jak pimozyna, sultopryd, haloperydol, tiorydazyna, metadon, leki przeciwdepresyjne pochodne imipraminy, lit, beprydyl, cyzapryd, erytromycyna podawana dożylnie, winkamina podawana dożylnie, halofantryna, pentamidyna, sparfloksacyna.

Skojarzenia leków, które należy wziąć pod uwagę

- Leki o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy: pochodne morfiny (leki przeciwbólowe i przeciwkaszlowe), większość leków przeciwhistaminowych (antagoniści receptorów H₁), barbiturany, benzodiazepiny i inne leki przeciwlękowe, klonidyna i jej pochodne.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Jeżeli stosowanie leku jest konieczne do utrzymania dobrej równowagi psychicznej oraz w celu uniknięcia dekompensacji, musi być rozpoczęte lub kontynuowane skuteczną dawką przez cały okres ciąży.

Istnieją ograniczone dane kliniczne na temat stosowania leku u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój płodu, poród lub rozwój noworodka.

U noworodków narażonych na działanie tiaprydu w ostatnim trymestrze ciąży obserwowano zespoły pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia, które mogą mieć różne nasilenie po porodzie (patrz punkt 4.8.). Odnotowano przypadki: nadpobudliwości, wzmożonego napięcia, obniżonego napięcia, drżeń mięśniowych, senności, zespołu zaburzeń oddechowych, zaburzeń karmienia.

Należy uważnie rozważyć stosowanie tiaprydu w okresie ciąży, jeśli to konieczne. Podczas monitorowania noworodka należy wziąć pod uwagę wymienione powyżej działania.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach wykazano, że tiapryd przenika do mleka. Nie wiadomo, czy u ludzi tiapryd przenika do mleka matki.

Nie zaleca się stosowania leku w okresie karmienia piersią.

Płodność

U zwierząt obserwowano zmniejszenie płodności wynikające z właściwości farmakologicznych leku (działanie zależne od prolaktyny).

U ludzi ze względu na działanie leku na receptory dopaminowe, tiapryd może powodować hiperprolaktynemię, której może towarzyszyć brak miesiączki, brak owulacji i zmniejszenie płodności (patrz punkt 4.8.).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tiapryd może powodować nadmierne uspokojenie i przez to upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowane są według częstości występowania przy zastosowaniu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego:

Częstość nieznana: Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza (patrz punkt. 4.4).

Zaburzenia endokrynologiczne:

Niezbyt często: Hiperprolaktynemia (przemijająca po odstawieniu leku) wywołująca

w niektórych przypadkach mlekotok, zatrzymanie miesiączki, ginekomastię, zaburzenia miesiączkowania, obrzmienie i ból piersi, zaburzenia orgazmu i impotencję.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Częstość nieznana: Hiponatremia, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH ang. *Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH*).

Zaburzenia psychiczne:

Często: Senność/ospałość, bezsenność, pobudzenie, apatia.

Częstość nieznana: Splątanie, omamy.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: Zawroty głowy, ból głowy
Parkinsonizm polekowy oraz powiązane objawy: drżenie, hipertonia, hipokineza i ślinotok. Objawy te na ogół przemijają po podaniu leków przeciw parkinsonizmowi.

Niezbyt często: Akatyzja, dystonia (skurcz, spastyczny kręcz szyi, napady wejrzeniowe, szczękościsk). Objawy te na ogół przemijają po podaniu leków przeciw parkinsonizmowi.

Rzadko: Ostra dyskineza. Objaw ten najczęściej przemija po podaniu leków przeciw parkinsonizmowi.

Częstość nieznana: Zgłaszano występowanie późnej dyskinezy (charakteryzującej się rytmicznymi, mimowolnymi ruchami przede wszystkim języka i (lub) mięśni twarzy), podobnie jak po podawaniu innych neuroleptyków powyżej 3 miesięcy. Podawanie leków przeciw parkinsonizmowi jest w tym względzie nieskuteczne lub może nawet nasilać objawy. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków neuroleptycznych, może wystąpić złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4.), który jest potencjalnie śmiertelnym powikłaniem.
Utrata przytomności/omdlenie.
Drgawki.

Zaburzenia serca:

Częstość nieznana: Wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu serca, takie jak *torsades de pointes*, komorowa tachykardia, która może prowadzić do migotania komór lub zatrzymania krążenia i nagłej śmierci (patrz punkt 4.4.).

Zaburzenia naczyniowe:

Częstość nieznana: Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym przypadki zatorowości płuc czasami kończące się zgonem, oraz zakrzepica żył głębokich (patrz punkt 4.4.).
Niedociśnienie, zazwyczaj ortostatyczne.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Częstość nieznana: Zachłystowe zapalenie płuc, depresja oddechowa w przypadku stosowania z innymi lekami o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Częstość nieznana: Zaparcia, mechaniczna niedrożność jelit, porażenna niedrożność jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Częstość nieznana: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Częstość nieznana: Wysypka, w tym wysypka rumieniowata, wysypka grudkowo-plamkowa i pokrzywka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Częstość nieznana: Wzrost aktywności kinazy kreatynowej we krwi, rabdomioliza.

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy:

Częstość nieznana: Objawy odstawienia u noworodków (patrz punkt 4.6.)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: Osłabienie, zmęczenie.

Niezbyt często: Zwiększenie masy ciała.

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Częstość nieznana: Upadek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel: + 48 22 49 21 301, Fax: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9. Przedawkowanie

Istnieje mało danych dotyczących przedawkowania tiaprydu.

Obserwowano takie objawy jak zawroty głowy, nadmierne uspokojenie, śpiączka, spadek ciśnienia krwi oraz objawy pozapiramidowe.

Odnotowano przypadki śmiertelne po przedawkowaniu tiapridalu głównie w połączeniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi.

W razie ciężkiego przedawkowania, należy wziąć pod uwagę przedawkowanie innych leków.

Tiapryd tylko w niewielkim stopniu jest eliminowany z organizmu drogą hemodializy.

Dlatego hemodializa nie jest zalecana w celu usunięcia leku z organizmu.

Nie istnieje swoista odtrutka na tiapryd. Należy podjąć odpowiednie działania:

- monitorowanie podstawowych czynności życiowych,
- monitorowanie czynności serca (ryzyko wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG i arytmii komorowych) do uzyskania poprawy stanu zdrowia pacjenta.

W razie znacznego nasilenia objawów pozapiramidowych, należy zastosować leki przeciwcholinergiczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N 05 AL 03

Tiapryd, atypowy lek neuroleptyczny, jest niezależnym od cykloazy adenylowej, selektywnym antagonistą receptorów dopaminergicznych D₂. Jego powinowactwo do receptorów dopaminergicznych D₁ jest małe. Wykazano, że lek jest szczególnie skuteczny w stosunku do uprzednio „uczulonych” receptorów dopaminergicznych.

Przeciwlękowe działanie tiaprydu wykazano w wielu doświadczalnych badaniach stresu na zwierzętach, łącznie z zespołem odstawienia alkoholu etylowego. Wykazano ponadto korzystny wpływ tiaprydu na stopień czujności u osób w podeszłym wieku. Nie wyjaśniono dotychczas w pełni mechanizmu przeciwlękowego ani uspokajającego działania tiaprydu; wiadomo, że jest on niezależny od przeciwdopaminergicznego działania leku.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie leku w osoczu (1,3 µg/ml) jest osiągane po 1 godzinie po doustnym podaniu tiaprydu w dawce 200 mg.

Całkowita biodostępność tiaprydu w postaci tabletek wynosi 75%. Podczas podania tuż przed posiłkiem biodostępność wzrasta o 20% i maksymalne stężenie w osoczu o 40%. Wchłanianie jest wolniejsze u osób starszych.

Dystrybucja

Przenikanie tiaprydu do tkanek zachodzi szybko (poniżej 1 h). Tiapryd przenika przez barierę krew-mózg oraz przez barierę łożyskową i nie ulega kumulacji. W doświadczeniach na zwierzętach wykazano przenikanie leku do mleka, przy stosunku stężeń w mleku do stężenia w surowicy wynoszącym 1,2.

Tiapryd nie wiąże się z białkami osocza, natomiast słabo wiąże się z erytrocytami.

Metabolizm

Tiapryd w organizmie ludzkim nie jest intensywnie metabolizowany; 70% podanej dawki leku przenika do moczu w formie niezmienionej.

Eliminacja

Okres półtrwania eliminacji leku z surowicy wynosi 2,9 h u kobiet i 3,6 h u mężczyzn. Wydalanie odbywa się przede wszystkim przez nerki; klirens nerkowy wynosi 330 ml/min. U pacjentów z niewydolnością nerek wydalanie leku związane jest z klirens kreatyniny. Gdy klirens kreatyniny jest poniżej 20 ml/min powinno się dobierać dawki leku w zależności od stopnia zaburzenia czynności nerek; dawkę powinno się zmniejszyć o połowę, gdy klirens kreatyniny wynosi 11 do 20 ml/min i do jednej czwartej, gdy klirens kreatyniny wynosi 10 ml/min.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Tiapryd nie ma działania teratogennego i mutagennego. Działania zaobserwowane u zwierząt są związane z jego efektem farmakologicznym, w tym głównie hiperprolaktynemią. W badaniach karcinogenności wykryto guzy wywołane przez nadmierną sekrecję prolaktyny, zaobserwowane u określonych gatunków gryzoni. Ilość danych nie jest wystarczająca, aby stwierdzić z całą pewnością, że nie ma zagrożenia powstawania guzów u człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol,
celuloza mikrokrystaliczna,
powidon,
krzemionka koloidalna uwodniona,
magnezu stearynian.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych wymagań.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

20 lub 50 tabletek w blistrach (po 10 tabletek) Aluminium/ PVC w tekturowym pudełku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis France
82, Avenue Raspail
Gentilly
94250
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8481

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.12.2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.12.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2017