

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MERESA enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Sülpirid.....100 mg / 3 ml

#### Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür..... 10 mg / 3 ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Ampul

I.M. uygulama için enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Negatif (Disinhibitör dozlarda) ve/veya pozitif semptomlarla seyreden akut veya kronik şizofreni ve diğer psikozlarda endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavinin dozu ve süresi hastanın kişisel durumuna, hastalığın şekline ve şiddetine göre ayarlanmalıdır.

#### Şizofreni tedavisi

Kural olarak yetişkinlerde akut şizofrenide günlük 2 – 10 ampul MERESA (200 ila 1000 mg Sülpirid) 2 ila 4 defalık doza bölünerek intramusküler olarak enjekte edilir.

Şizofreni tedavisinde 1600 mg Sülpirid / gün maksimum dozu yalnızca psikiyatrist onayı doğrultusunda verilebilir.

**Uygulama şekli:**

Akut ve kronik hastalık tablolarında; başlangıç tedavi dozu 2 ila 10 ampul MERESA, 100 mg / 3 ml (200 – 1000 mg Sülpirid / gün) intramüsküler olarak 2 ila 9 gün uygulanır. Günlük doz miktarı 10 Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Ampul'ü geçmemelidir (1000 mg sülpirid).

Başlangıç dozunun ardından; hastalığın niteliğine göre oral tedavi ile devam edilebilir.

Intramusküler enjeksiyon, büyük kaslardan birine derin ve yavaş olarak uygulanır (Trombolitik tedavi alan kişilerde dikkat edilmelidir.).

Enjeksiyon başına i.m. olarak 2 ampulden daha fazla uygulanmamalıdır.

Klinik tecrübe eksikliğinden dolayı intravenöz uygulama tavsiye edilmemektedir.

Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Ampul'ün kronik kullanılışı akut kullanımına göre daha azdır.

Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Ampul 2 ila 9 gün arasında uygulanmaktadır.

Santral etkileri nedeniyle MERESA'nın son dozunun uyku bozukluklarına sebep olmaması amacıyla saat 16.00'dan önce uygulanması önerilmektedir.

Düzenli olarak kan tablosunun, böbrek fonksiyonlarının ve kardiyovasküler sistemin kontrol edilmesi tavsiye edilmektedir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler****Böbrek / Karaciğer yetmezliği**

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda günlük doz azaltılması gerekmektedir.

Aşağıdaki ortalama değerlere göre hareket edilmelidir:

<b>Kreatinin Klerens Değeri</b>	<b>Uygulanacak Doz</b>
Kreatinin klerensi 30 ila 60 ml / dak	Günlük dozun % 50'si
Kreatinin klerensi 10 ila 30 ml / dak	Günlük dozun % 30'u
Kreatinin klerensi 10 ml / dak'dan az	Günlük dozun % 20'si

### **Pediyatrik popülasyon**

Çocuklarda parenteral uygulama şekli tavsiye edilmemektedir.

### **Geriyatrik popülasyon**

Yaşlı hastalar, yukarıda belirtilen yetişkin dozunun yarısını kullanmalıdır.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

MERESA aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Sülpirid veya benzamid türevlerine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Alkol, hipnotik analjezik (Opiyatlar) veya psikotrop ilaçlarla meydana gelen akut zehirlenmelerde,
- Maniform psikozlarda,
- Özellikle yaşlılarda ajitasyonun eşlik ettiği serebro-organik hastalıklarda (Organik psikosendrom),
- Parkinson tedavisi için verilen Levodopa ile birlikte kullanımında,
- Hiperprolaktinemide,
- Adrenal tümörlerde (Feokromositoma),
- Genetik açıdan belirsiz tüm meme tümörleri gibi prolaktine bağlı tümörlerde,
- 6 yaş altındaki çocuklarda,
- Gebelik ve laktasyon,
- Akut porfiride,
- Koma hali veya MSS depresyonu,
- Kemik iliğinin baskılanmış olduğu hallerde,
- Kramp hallerinde (Epilepsi gibi).

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

MERESA ancak özel önlem alındığı takdirde aşağıdaki durumlarda kullanılabilir:

- Menstrual rahatsızlığı olan genç kadınlarda (Adet düzensizliği olanlar),
- Çok düşük veya çok yüksek kan basıncı olan hastalarda,
- Vasküler rahatsızlıklarda, özellikle koroner damar hastalığı (Anjina pectoris) ve kalp rahatsızlığı geçirmişlerde (Kalp yetmezliğinde),
- Tromboz eğilimi olan hastalarda,
- Ciddi karaciğer veya böbrek rahatsızlıklarında,

- Anamnezinde malign nöroleptik sendrom bulunan hastalarda, Birlikte başka bir nöroleptiğin kullanımından kaçınılmalıdır. Çünkü bütün nöroleptik ilaçlarla açıklanamayan hipertermi ortaya çıkışı nöroleptik malign sendrom anlamına gelebilir (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Bu tür bir durumla karşılaşıldığında ateşin kaynağı tespit edilinceye kadar sülpirid ve diğer nöroleptik ilaç tedavisi kesilmelidir.
- Ajitasyon ve sinirliliğin eşlik ettiği şizofrenik psikozlarda, Sülpirid verilen küçük bir hasta grubunda yüksek dozlarda artmış motor ajitasyon rapor edilmiştir. Sülpirid, hastalığın agresif, ajite veya uyarılmış fazlarındaki semptomları arttırabilir. Mani veya hipomani varlığında dikkatle kullanılmalıdır.
- Sülpirid doza bağımlı olarak QT aralığında uzamaya neden olabileceğinden varolan kardiyak rahatsızlıklarda, bradikardi, hipokalemi ve konjenital veya edinilmiş QT uzaması, torsades de pointes gibi ağır ventriküler aritmi riskinin arttığı durumlarda.

Bu yüzden sülpirid tedavisine başlamadan önce ve hastanın klinik durumuna göre, disritmi gelişmesi olasılığını gösterebilecek aşağıdaki faktörlerin elenmesi tavsiye edilmektedir:

Bradikardi (Nds<55 / dak.), hipokalsemi, konjenital QT uzaması ya da bradikardiye (Nds<55 / dak.) yol açabilecek farmasötik ürünlerin beraberinde uygulanması, hipokalemi, intrakardiyak iletinin yavaşlaması ya da QT aralığının uzaması (Bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Sülpiridin temel itrahi böbrekler yolu ile olduğundan böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde (Böbrek yetmezliği), doz hekim tarafından azaltılmalıdır. Ağır böbrek rahatsızlığında tıbbi tavsiye doğrultusunda MERESA tedavisinin sonlandırılması gerekebilir (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Glokom, pilor stenozu, ağır solunum hastalığı, miyastenia gravis ile anüri ve prostat hipertrofisi olan hastalarda özel önlem alınması gerekir.

Atipik antipsikotik aktif maddelerle tedavi edilen hastalarda hiperglisemi bildirildiğinden, diyabetes mellitusu olan ya da diyabetes mellitus gelişme riski olan hastalarda sülpirid tedavisi sırasında kan şeker düzeyleri takip edilmelidir.

Düzenli olarak kan tablosunun, böbrek fonksiyonlarının ve kardiyovasküler sistemin kontrol

edilmesi tavsiye edilmektedir.

Yüksek dozlarda fotosensitizasyon oluşabileceğinden direkt gün ışığına maruziyetten kaçınılması önerilir.

6 yaş ve üstü çocuklar ile gençlerin şizofreni tedavisinde MERESA'nın kullanılmasına, sağlanacak risk – yarar oranının hekim tarafından ayrıntılı biçimde değerlendirilmesinden sonra başlanmalıdır.

Sülpirid; ekstrapiramidal rahatsızlıkları olan hastalarda, bu türdeki belirtileri arttırabileceğinden dikkatle kullanılmalıdır. Başka dopaminerjik ilaçların beraberinde kullanıldığı hastalar parkinsonizm ve mental durumdaki bozulmalara karşı dikkatle izlenmelidir (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Yaşlı hastalar postural hipotansiyon veya sedasyona (Bkz. 4.8 İstenmeyen Etkiler) bağlı olarak düşmelere daha fazla yatkın olacağından sülpirid verirken dikkatli olunmalı ve dozaj azaltılmalıdır (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Yaşlı hastalar ekstrapiramidal ve antikolinergik etkilere daha açıktırlar.

Antipsikotik ilaçların ani kesilmelerinden sonra, bulantı, kusma, terleme, uykusuzluk gibi akut çekilme semptomları görülmüştür. Psikotik semptomlar tekrarlayabilir ve istemsiz hareket bozuklukları (akatizi, distoni ve diskinezi gibi) rapor edilmiştir. Bu yüzden ilacın azaltılarak bırakılması tavsiye edilir.

Anafilaktik reaksiyonlar ve intravenöz uygulamadan sonra kalp-kan dolaşım bozuklukları seyrek olarak meydana gelmiştir.

Başka enjeksiyon ve infüzyon çözeltileri ile beraber verilmemelidir.

Felç:

Bazı atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen demanslı yaşlı hastalarda yürütülen plasebo kontrollü, randomize klinik araştırmalarda serebrovasküler olaylarda 3 kat artış gözlenmiştir. Böyle bir riskin nedeni bilinmemektedir. Diğer antipsikotik ilaçlarla veya başka hasta popülasyonlarında da riskte artış olması ihtimali göz ardı edilemez. Felç açısından risk faktörlerine sahip olan hastalarda sülpirid dikkatle kullanılmalıdır.

Demanslı yaşlı hastalar:

Antipsikotiklerle tedavi edilen demans-ilişkili psikoza olan yaşlı hastalarda ölüm riski artmaktadır. Atipik antipsikotik ilaç alan hastalarda yapılmış (Tipik süresi 10 hafta olan) on yedi adet, plasebo kontrollü araştırmanın analizi sonucunda, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla, ilaç tedavisi alan hastalardaki ölüm oranının 1.6 ile 1.7 kat daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Tipik olarak 10 hafta süreli kontrollü çalışma boyunca ölüm oranının, ilaç tedavisi alan hastalarda yaklaşık % 4.5, plasebo grubunda ise yaklaşık % 2.6 oranında olduğu saptanmıştır. Atipik antipsikotiklerle yapılan klinik çalışmalarda tespit edilen ölüm nedenleri çeşitlilik gösterse de; ölümlerin büyük çoğunluğunun kardiyovasküler nedenlere (Örn. kalp yetmezliği, ani ölüm) ya da enfeksiyonlar yüzünden (Örn. pnömoni) olduğu ortaya çıkmıştır. Gözlemsel çalışmalar, atipik antipsikotik ilaçlara benzer şekilde, konvansiyonel (Tipik) antipsikotik ilaçlarla yapılan tedavinin de mortaliteyi artırabildiğini öne sürmüştür.

Gözlemsel çalışmalarda saptanan bu artmış mortalite bulgusunun ne ölçüde antipsikotik ilaçlara atfedilebileceği, hastalardaki bazı özellikler nedeniyle henüz açıklık kazanmamıştır.

Venöz tromboembolizm:

Antipsikotiklerle, bazen ölümcül olabilen, venöz tromboembolizm olguları rapor edilmiştir. Bu nedenle MERESA, tromboembolizm riski olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8)

İmpulsif davranışları olan, ajite veya saldırgan hastalarda sülpirid bir sedatif ile birlikte verilebilir.

MERESA her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermediği kabul edilebilir”.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

MERESA merkezi sinir sistemi depresyonu yapan ilaçların (Hipnotik, sedatif, trankilizanlar gibi) sedatif etkisini arttırmaktadır.

Anoretik, antiastmatik ilaçlar gibi merkezi sinir sistemini etkileyen ilaçlarla kombinasyonlarında, sülpirid; uykusuzluk, sinirlilik, anksiyete ve ajitasyonda artmaya sebep olabilir.

MERESA antihipertansiflerin etkisini azaltabilir veya hipertansiyon krizine neden olabilir.

Kalbin ileti sistemi üzerine etkisi olan farmasötik ürünlerle ağır disritmiyle sonuçlanabilecek

(Torsades de pointes) bir kombinasyon önerilmemektedir:

- beta blokerler, belirli kalsiyum kanal blokerleri (Diltiazem ve verapamil) klonidin, guanfasin, dijital glikozitler gibi bradikardiyi indükleyen farmasötik ürünler,
- diüretikler, laksatifler, amfoterisin B'nin intravenöz uygulanması, glukokortikoidler, tetrakozaktidler gibi hipokalemi indükleyen farmasötik ürünler  
Hipokalemi varsa tedavi edilmelidir.
- Sınıf Ia (Kinidin, disopramid) ve sınıf III (Amiadaron, sotalol) antiaritmik ilaçlar
- Pimozid, sultoprid, haloperidol, trisiklik antidepresanlar, lityum, bepridil, sisaprid, tiyoridazin, intravenöz vinkamin, halofantrin, pentamidin veya sparfloksasin içeren farmasötik ürünler
- Metadon, intravenöz eritromisin

Kontrendike olan kombinasyonlar:

- Levodopa

Levodopa ile nöroleptikler arasındaki antagonizma.

Dikkatli olmayı gerektiren kombinasyonlar:

- Antihipertansif ilaçlar (Bütün türler)

Ortostatik hipotansiyon riskinde ve antihipertansif etkide artış (Aditif etki).

- Diğer merkezi sinir sistemi (MSS) depresanları:

Narkotikler, analjezikler, barbitüratlar; benzodiazepinler; ve diğer anksiyolitikler, sedatif H<sub>1</sub> antihistaminikleri, klonidin ve derivatları.

- Antiasidler ve sukralfat:

Eşzamanlı uygulamadan sonra sülpiridin absorpsiyonu azalır. Bu yüzden, sülpirid bu ilaçlardan en az iki saat önce uygulanmalıdır.

Beklenmedik reaksiyonları önlemek için alkol ile beraber kullanılmamalıdır.

MERESA, başka enjeksiyonlar veya infüzyon çözeltileri ile beraber verilmemelidir.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanması gerekmektedir.

### **Gebelik dönemi:**

MERESA gebelik döneminde kontrendikedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal – fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hayvanlarda yapılan teratojenite çalışmaları negatif sonuçlar vermiş olmasına rağmen ve diğer tüm ülkelerde de uzun süreli kullanımlardan sonra herhangi bir teratojenik etki gözlenmiş olmasa bile sülpirid kullanımından özellikle hamileliğin ilk trimestrinde kaçınılmalı ve kullanımı için potansiyel yararlarının olası zararlarına karşı değerlendirilmesi gereklidir.

Sülpiridin hamileliğin üçüncü trimestrinde kullanımı, yenidoğanda ekstrapiramidal etkiler, letarji ve hipotoni ile sonuçlanabilir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yenidoğanlar, doğumu takiben şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir.

### **Laktasyon dönemi:**

Sülpirid anne sütünden MERESA'nın terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

MERESA emzirme döneminde kontrendikedir.

### **Üreme yeteneği/ fertilite:**

Veri bulunmamaktadır.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Serselik, yorgunluk veya ajitasyon durumlarına sebep olabileceği için, tavsiye edilen dozlarda dahi, tehlikeli işlerde performans için gereken mental ve/ veya fiziksel yeteneklerde zayıflama söz konusu olabilmektedir. Bu etki alkol ile birlikte artmaktadır.

Hastalar araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.



#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Sülpirid, önerilen dozlarda, çok iyi tolere edilir ve gözükse bile genellikle sadece hafif yan etkiler ortaya çıkabilir.

Yan etkilerin açıklamasında aşağıdaki sıklık oranları esas alınmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Seyrek:

Agranülositoz, hemolitik anemi, trombositopenik purpura ve lökopeni

#### **Endokrin hastalıkları:**

Yaygın:

Antipsikotiklerin terapötik dozları serum prolaktin düzeylerini arttırabilir.

MERESA'nın hormon dengesi üzerine farklı bir etkisi vardır. Bu etki kendini; memede ağrı ve gerginlik hissi, meme bezlerinde büyüme ve süt inkontinansı (Galaktore, mastopati ve jinekomasti) ile göstermektedir. Kadınlarda menstüral bozukluklar (Dismenore, amenore), erkeklerde libido ve potens azalması görülebilir. Bu bozukluklar, genellikle ilacın kesilmesinin ardından kısa bir süre sonra ortadan kalkmaktadır.

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Yaygın olmayan:

Hiperglisemi, hipotermi, hipertermi, iştah artışı ile birlikte olan veya olmayan kilo artışı

#### **Psikiyatrik hastalıkları:**

Seyrek:

Deliryum / konfüzyon, katatoni, depresyon, somnolans, halsizlik ve uykusuzluk / uyku bozuklukları, sinirlilik, konsantrasyon bozuklukları, aşırı stimulasyon ve ajitasyon

#### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın:

Antimuskarinik kolinerjik yan etkiler (bulantı, kusma, kabızlık, ağız kuruluğu ya da artmış tükürük salgısı, aşırı terleme), baş ağrısı, sersemlik hissi, bitkinlik, azalmış fiziksel aktivite

(Hipokinezi).

Yaygın olmayan:

Birçok yan etki doza-bağımlı ve genellikle yüksek dozda açığa çıkmaktadır. İlaça bağlı Parkinson sendromunda olduğu gibi ekstremitelerde ve yüzde; ekstrapiramidal motor bozuklukları (Tremor, rigor, akinezi), erken diskinezi (Örn: glossofaringeal spazm, boyun eğriliği, masseter spazm, okülojirik kriz, sırt kaslarında katılaşma, üst ekstremitelerde torsiyon distoni), huzursuzluk hissi, oturamama halinin eşlik ettiği ajitasyon (Akatizi)

Seyrek:

Konvülsiyon,

Uzun süreli tedavide ve yüksek dozda, geri dönüşümsüz tardif diskinezi (Özellikle ağız ve yüzde ve ayrıca el ve ayaklarda ekstrapiramidal motor rahatsızlıkları) görülebilir. Özellikle kadınlar ve yaşlı hastalar etkilenmektedir. Tekil vakalar rapor edilmiştir. Hasta, özellikle bazen tedavinin sonlandırılmasından sonra gelişebilecek erken belirtiler için düzenli olarak muayene edilmelidir.

### **Göz hastalıkları**

Seyrek:

Görme bozukluğu, kornea ve lens matlaşmaları, gözlerde pigment birikimi

### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın:

Taşikardi

Seyrek:

Kan basıncında düşme veya özellikle tansiyon yüksekliği olanlarda kan basıncında artma (Yüksek dozlarda), ortostatik hipotansiyon

Çok seyrek:

EKG değişiklikleri, ventriküler fibrilasyon, kardiyak arest, tekil QT uzaması, Torsades de pointes ve ani açıklanamayan ölüm

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:**

Sıklığı bilinmiyor:

Nazal konjesyon

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Yaygın:

Konstipasyon, bulantı, kusmayla görülen gastrointestinal intolerans

**Hepato-bilier hastalıklar:**

Çok seyrek:

Tekil sarılık ve karaciğer enzimlerinde artma raporları bildirilmiştir.

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Seyrek:

Kaşınıtı, egzama, kontakt duyarlılık, ekzfoliyatif dermatit, deride pigmentasyon değişiklikleri, fotosensitivite ve deri döküntüleri ile allerjik reaksiyonlar

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:**

Yaygın olmayan:

Miktüri

**Vasküler hastalıklar:**

Sıklığı bilinmiyor:

Bazen fatal olabilen pulmoner embolizm ve derin ven trombozu da içeren venöz tromboembolizm (Bkz. Bölüm 4.2).

**Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumları:**

Çok seyrek:

İntravenöz uygulama sonrası; çok nadiren anafilaktik reaksiyonlar ve kalp-dolaşım bozuklukları rapor edilmiştir.

Görme bozukluğu, miktüri, artan iştah ve kilo alma, kan basıncında düşme veya özellikle kan basıncında artma durumlarında MERESA dozu azaltılmalı veya tedavi sonlandırılmalıdır. Antidot olarak biperidin i.v. olarak uygulanabilir. Hasta bu tür belirtilerin ortaya çıkması olasılığına karşı hekimine başvurması gerektiği yönünde uyarılmalıdır.

MERESA gibi nöroleptiklerle tedavide malign nöroleptik sendrom (Yaşamı tehdit edici yüksek ateş – hiperpireksi, kas rijiditesi, otonom sinir sisteminde bozukluklar, CPK yükselmesi ve mental durumdaki değişiklik gibi) çok nadir durumlarda görülebilir. Literatürde sülpirid tedavisi altında semptomların görünüşü ile ilgili bir rapor bildirilmiştir. Bu nedenle bu semptomların ortaya çıkması halinde, hastaların ilaç alımını sonlandırmaları veya hekime başvurmaları gerekmektedir. Bu semptomların belirgin hale gelmesi durumunda, acil yoğun semptomatik tedavi ve medikal izlenmeye başlanmalıdır.

Bugüne kadar MERESA tedavisi altında kan tablosunda herhangi bir bozukluk rapor edilmemiştir.

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı ve zehirlenme durumu değerlendirilirken intihar amaçlı çeşitli ilaçların alınması gibi olası çapraz zehirlenme göz önüne alınmalıdır.

Doz aşımı semptomları:

Şimdiye kadar MERESA ile doz aşımına bağlı ciddi komplikasyon bildirilmemiştir.

Literatürde toksik dozun kişilere göre 1 ila 16 g sülpirid şeklinde değiştiği belirtilmektedir; ancak 16 g dozu ile bile ölüm bildirilmemiştir.

Zehirlenmenin doza bağlı klinik belirtileri aşağıdaki şekilde rapor edilmiştir:

1 – 3 g tek doz sülpirid alımını takiben; huzursuzluk, bilinç bulanıklığı ve ekstrapiramidal rahatsızlıklar ortaya çıkmaktadır. 3 – 7 g sülpirid heyecan, sersemlik ve ekstrapiramidal rahatsızlıklara neden olmaktadır. Bununla birlikte 7 g dozu aşan durumlarda koma ve kan basıncında düşüşe neden olabilmektedir.

Doz aşımı tedavisi:

Hiper- veya diskinetik sendromların ekstrapiramidal motor rahatsızlıklarında, antiparkinson preparatları (Örn: biperidin) kullanılabilir. Hastaların kardiyovasküler ve solunum fonksiyonlarının yoğun bakımı ve gözetimi önemlidir. Toksik görüntüye göre, karaciğer ve böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. Alkalileştirici infüzyon çözeltileri ile zorlu diürez faydalı olabilmektedir. Sülpirid hemodiyaliz ile kısmen uzaklaştırılabilir.

Spesifik antidotlar bilinmemektedir.

Oral akut aşırı doz durumlarında erken gastrik lavaj önerilmektedir. Literatürde emetiklerin kullanılması tavsiye edilmemektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler:**

Farmakoterapötik grup: Antipsikotikler, benzamidler

ATC Kodu: N05 AL 01

Sülpirid hafif-orta şiddetli nöroleptik bir ajandır ve substitüe benzamidler sınıfına dahildir. Sülpirid, etkisini D<sub>2</sub> reseptörleri bloke ederek gerçekleştirmektedir. Nigrostriatal sistemden çok mezolimbik sistemde bulunur. Muhtemelen bu lokal dağılmaya bağlı olarak klasik nöroleptiklerden farklı olarak ekstrapiramidal rahatsızlıklar daha seyrek görülür. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda, sülpirid aşağıdaki özellikleri gösterir:

- Kataleptojenik etki görülmez.
- Dopamin duyarlı adenil siklaz sistemleri üzerine etki etmez.
- Noradrenalin ve serotonin dengesini etkilemez.
- İhmal edilebilir düzeyde düşük antikolinesteraz aktivitesi bulunmaktadır.
- Muskarinik reseptörler ve GABA reseptörlerine bağlanmamaktadır.

Sülpirid, tuberoinfundibular sistemdeki dopamin reseptörlerinin blokajı aracılığı ile prolaktin konsantrasyonunda güçlü bir artışa neden olur.

Düşük doz sülpiridin postsinaptik reseptörlerin antagonizasyonundan daha yüksek düzeyde presinaptik dopamin reseptörlerinin sebep olduğu nörotransmitter salınımındaki artışa bağlı antidepresif etkisi vardır. Bu, doza bağlı farklı nöroleptik, antidepresan, antivertigo etkilerini açıklamaktadır. MERESA'nın şizofrenik belirtiler üzerindeki etkisi 300 – 600 mg dozlarından daha yüksek dozlarda başlamaktadır.

MERESA, bu hem antidepresan hem de antipsikotik özellik gösteren bimodal aktivitesi sayesinde sosyal ilişkinin zayıflamasıyla karakterize olan şizofrenide çarpıcı faydalar sağlayabilmektedir. Tedaviye başlamayı takip eden bir kaç gün içinde duygudurum yükselmeleri gözlenirken arkasından şizofreninin aşırı semptomları kaybolur. Klasik antipsikotiklerle görülen sedasyon veya etkisizlik gibi durumlarla karşılaşmamaktadır.

### **5.2 Farmakokinetik özellikler:**

Genel Özellikler:

Sülpirid, düşük yağ çözünürlüğü olan hidrofilik bir maddedir.

Emilim:

Sülpiridin intramusküler enjeksiyonu oral uygulamaya kıyasla daha kolay absorbe olmaktadır. MERESA uygulama sonrasında 10 ila 30 dakikada maksimum plazma düzeyine ulaşmaktadır.

Dağılım:

Sülpirid düşük düzeyde (Yaklaşık % 40) plazma proteinlerine bağlanmaktadır, dağılım hacmi kg başına yaklaşık 1 – 2,7 litredir.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda metabolitler tesbit edilmemiştir.

Köpek ve sıçanlarda yapılan çalışmalarda metabolitler tespit edilmiş ancak metabolitlerin aktivitesi incelenmemiştir.

Eliminasyon:

Sülpirid hızlı bir şekilde temel olarak böbreklerden elimine edilmektedir. Sistemik olarak elde edilen sülpiridin % 95'i değişmeden idrar ve feçes ile atılmaktadır. Sağlıklı bireyde total ve renal klerens yaklaşık 7,5 L / saattir. İlacın yaklaşık % 80'i, preparat uygulanmasından 24 saat içinde itrah edilmiş olduğu idrarda tesbit edilebilmektedir. Kinetik çalışmalar oral uygulanımı takiben idrarla itrahın intramuskuler, intravenöz uygulamaya kıyasla daha yavaş gerçekleştiğini göstermiştir. Uygulanan dozun % 30 – 50'si idrarla itrah edilirken; geri kalanı feçesle atılır.

Plazma yarı ömrü yaklaşık 8 saattir (7,2 ila 10 saat arasında; çözelti için 9,5 ila 10,2 saattir.).

Yeterli klinik çalışma olmamakla beraber ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda idrarla eliminasyonun yavaşladığı ve birikme riski olduğu görülmüştür. 6 sağlıklı gönüllüye karşı farklı kreatinin klerensine sahip (60 ml / dak'den az) 18 hastada tek doz 100 mg i.v. Sülpirid uygulaması sonrası yapılan kinetik çalışmalarda Kruskal-Wallis testi ile farklar anlamlı bulunmuştur. Sağlıklı kişilerde aşağıdaki veriler artış göstermiştir:  $t_{1/2}$  (6 saat ila 26 saat arası), MRT (7,3 saat ila 35 saat arası), AUC (16 ila 56 mg / L x saat). Total klerens ile ilgili değerler azalmıştır (7,6 ila 2,2 L / saat), renal klerens (5,8 ila 0,5 L / saat) ve değişmeyen etkin madde (% 88 ila % 26). Bu verilerden; uzun süreli kullanılacaksa, hem parenteral hem de oral uygulamalarda, sülpirid dozunun % 35 ila % 70 oranında azaltılması gerektiği sonucu çıkarılmaktadır.

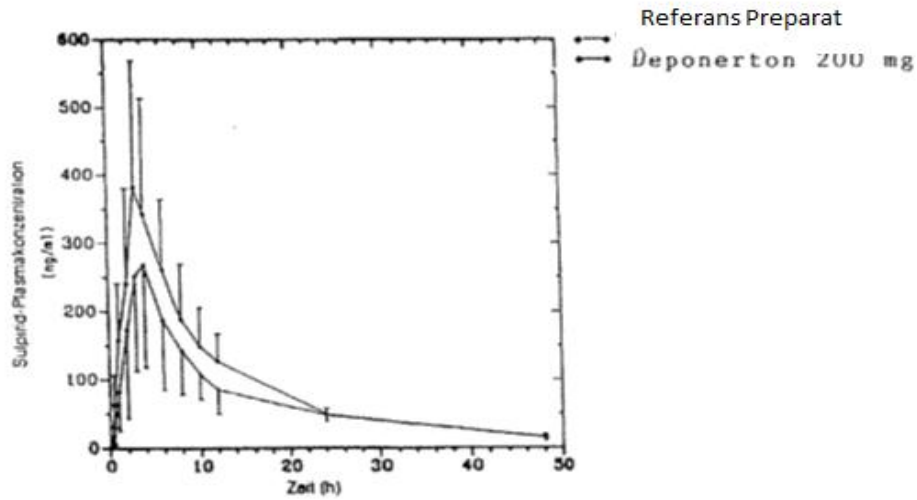
### Doğrusallık / Doğrusal Olamayan Durum:

1990 yılında yapılmış bir karşılaştırmalı, açık, çapraz biyoyararlılık çalışmasında, 22 – 34 yaşları arasındaki 16 erkek ve kadın sağlıklı gönüllülerin her birine verilen tek doz bir 200 mg sülpirid içeren bir tablet uygulamanın referans preparatla karşılaştırılmasında aşağıdaki sonuçlar ortaya çıkmıştır (ortalama değerler ve standart sapmalar):

	<b><u>Test preparasyonu</u></b>	<b><u>Referans preparasyonu</u></b>
C <sub>max</sub> (ng / ml):	334,9 ± 135,01	237,32 ± 124,73
t <sub>max</sub> (saat):	3,59 ± 0,99	4,00 ± 0,89
AUC <sub>0-∞</sub> (ng / ml x saat)	3825,91 ± 1201,30	2701,03 ± 1019,50

Bağıl biyoyararlanım % 138,6'dır.

Referans preparasyonla karşılaştırmalı ortalama plazma düzeyi konsantrasyon – zaman çizelgesi:



### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Preklinik çalışmalar, MERESA'nın insanlarda akut ve kronik toksisite yanında genotoksisite riski ortaya koymamaktadır.

#### Akut toksisite:

Hayvanlar üzerindeki akut toksisite çalışmaları özel hassasiyet göstermemektedir. Lokal uygunluk incelemesinde 3 gün arka arkaya intramuskular enjeksiyon sonrası göze çarpan etki görülmemiştir. (n=10; sağlıklı gönüllüler, 21 – 27 yaş, 100 mg sülpirid günlük dozu)

### Kronik toksisite:

Hayvanlar üzerindeki kronik çalışmalar toksik etkileri kanıtlanamamaktadır.

### Mutajenite, tümörijenite oluşturma potansiyeli:

Sülpiridin mutajenik etkileri üzerine detaylı olarak çalışılmıştır. In-vitro ve in-vivo testlerde genetik ve kromozomal mutasyonlar üzerine etkisi açıkça negatiftir.

Sülpirid uygulaması prolaktin salınımında artışa sebep olmaktadır. Bu, küçük kemirgenlerdeki kanserojenite çalışmalarında meme tümörlerinin görülme sebebidir. İnsanlar üzerindeki epidemiolojik çalışmalarda artan prolaktin düzeyi ile meme tümörleri arasında bir bağlantı kurulamamıştır.

Wistar fareleri üzerindeki karsinojenite çalışmalarında sülpirid uygulaması altında, artan doza bağlı olarak, pankreas ada hücrelerinde tümör oluşumu gözlenmiştir. Ada hücrelerinin bölünmesindeki artış üzerindeki direkt uyarıcı etki hariç tutulmaktadır. Tümör gelişimi sıçan ırkını etkileyen türe özgü spesifik bir olaydır. Diğer sıçan ırkları ve fareler üzerindeki benzer testlerde pankreasda tümör büyüme oranları gözlenmemiştir. Son bilimsel çalışmalar doğrultusunda bu çalışmalar insanlar için ilişkilendirilemez.

### Üreme Toksisitesi:

Sülpirid plasentaya geçmektedir. İnsanlar üzerinde hamilelik süresince güvenilirliğine ilişkin yeterince uygulama yoktur.

Hayvan testlerinde, sülpirid uygulaması sonrası, hamileliğin son üç ayı boyunca fetal kanında prolaktin seviyesinde artış ve büyümede hızlanma belirgindir. Hamileliğin ilk 6 ayında uygulamasına ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir.

Erken puerperiumda sülpirid süt salgısını arttırmaktadır. İlacın büyük bir miktarı süte salındığından emzirme döneminde farmakolojik etki beklenmelidir.

Sülpirid luteinleştirici hormon salınımını azaltmak suretiyle hiperprolaktinemiye neden olur.

Bu durum kadınlarda menstural siklusda bozulmalara (folikül olgunlaşmasının inhibisyonu) ve erkeklerde iktidarsızlığa neden olabilir. Prolaktin artışı deney hayvanlarında meme tümörlerinde artışa sebep olmuştur. Bunun insanlardaki klinik anlamlılığı bilinmemektedir; insanlarda antipsikotikler ile tümör riski arasında bilinen bir ilişki yoktur. Varolan bir meme tümörü ya da öyküsü olması halinde tedavinin faydaları karşısında risklerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.



## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum Klorür

Sülfirik asit (% 95)

Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

MERESA, başka enjeksiyonlar veya infüzyon çözeltileri ile beraber verilmemelidir.

### **6.3 Raf ömrü**

Raf ömrü 60 aydır.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

3 ml'lik bal rengi Tip I cam

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarını Kontrolü Yönetmelikleri' ilkelerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Dolorgiet Arzneimittel

53754 St. Augustin / Bonn ALMANYA lisansı ile;

ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Necipbey Cad. No: 88

55020 - SAMSUN

Tel: (0362) 431 60 45

Tel: (0362) 431 60 46

**8. RUHSAT NUMARASI**

193/50

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 25.08.1999

Son yenileme tarihi : -

**10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ :**