

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SEREPRILE 100 mg compresse
SEREPRILE 100 mg/2 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SEREPRILE 100 mg compresse

Una compressa contiene 111,10 mg di tiapride cloridrato, pari a 100 mg di tiapride base.

SEREPRILE 100 mg/2 ml soluzione iniettabile

Una fiala da ml 2 di soluzione iniettabile contiene 111,10 mg di tiapride cloridrato, pari a 100 mg di tiapride base.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare ed uso endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sereprile è indicato:

- per il trattamento a breve termine degli stati di agitazione ed aggressività nei pazienti alcolizzati
- per la Corea Grave nella malattia di Huntington

Pazienti anziani

Sereprile è indicato per il trattamento a breve termine degli stati di agitazione ed aggressività nei pazienti anziani.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La durata del trattamento non deve superare i 28 giorni.

La posologia e la via di somministrazione vanno adattate in base al tipo e alla gravità del quadro clinico, sotto il diretto controllo del Medico.

Nell'adulto, nelle forme di etilismo acuto: sino a 4-8 fiale al giorno (una fiala ogni 4-6 ore), nelle manifestazioni dell'etilismo cronico 1-2 compresse al giorno.

Pazienti anziani

La dose iniziale è di 100 mg al giorno. La dose può essere aumentata progressivamente fino a un massimo di 300 mg al giorno, come necessario.

Corea Grave nella malattia di Huntington: 3 compresse o 3 fiale al giorno a seconda della gravità della sintomatologia. Tale posologia può essere aumentata fino a 6 compresse o 6 fiale al giorno. Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal Medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Insufficienza renale. La dose deve venire ridotta in funzione della clearance della creatinina:

- 75% della dose normale per una clearance della creatinina compresa tra 30-60 ml/min
- 50% della dose normale per una clearance della creatinina compresa tra 10-30 ml/min
- 25% della dose normale per una clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Concomitanti tumori prolattino-dipendenti (es. prolattinomi della ghiandola pituitaria) e cancro del seno.
- Feocromocitoma: in pazienti con feocromocitoma sono stati segnalati gravi episodi di ipertensione durante il trattamento con antidopaminergici, includendo alcune benzamidi. Pertanto la prescrizione del farmaco è controindicata in pazienti con feocromocitoma, accertato o presunto.
- Associazione con levodopa o altri farmaci dopaminergici (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.

Come con altri neurolettici può insorgere la Sindrome Neurolettica Maligna (S.N.M.) complicazione potenzialmente fatale, caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmia); alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma.

Sono stati osservati casi con caratteristiche atipiche come perdita della rigidità muscolare o ipertonia e febbre bassa. In caso di S.N.M. o di ipertermia di origine sconosciuta, il trattamento con tiapride deve essere sospeso e si deve istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione).

Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato.

Particolare precauzione dovrebbe essere osservata quando il farmaco è somministrato ad alte dosi, per esempio nel trattamento dell'alcolismo.

Durante la somministrazione parenterale, specie se endovenosa, tenersi pronti a fronteggiare eventuali casi di ipovolemia od ipotensione ortostatica.

Tiapride non deve venire utilizzato, se non in casi eccezionali, in pazienti con morbo di Parkinson.

I neurolettici possono abbassare la soglia epilettogena benchè tale effetto non sia stato valutato con tiapride. Pertanto i pazienti epilettici devono essere attentamente monitorati durante la terapia con tiapride.

In caso di insufficienza renale la dose di tiapride deve essere ridotta a causa di un possibile rischio di coma dovuto a sovradosaggio (vedere paragrafo 4.2 e 4.9).

Somministrare con cautela in pazienti con affezioni cardiovascolari gravi (alterazioni emodinamiche, particolarmente ipotensione).

Nei pazienti anziani, tiapride, come gli altri neurolettici deve essere utilizzata con particolare cautela, per il possibile rischio di ipotensione, di diminuzione del livello di coscienza e coma.

Con gli antipsicotici, compreso tiapride, sono state segnalate leucopenia, neutropenia e agranulocitosi. Infezioni inspiegabili o febbre possono indicare discrasia ematica (vedere paragrafo 4.8), che richiedono un'immediata indagine ematologica.

I pazienti con neutropenia grave (conta assoluta dei neutrofili <1000/mmc) devono sospendere tiapride ed essere monitorati fino al ripristino dei normali valori della conta leucocitaria.

Prolungamento dell'intervallo QT

Tiapride può indurre il prolungamento dell'intervallo QT. Com'è noto questo effetto potenzia il rischio di aritmia ventricolare grave come la torsione di punta (vedere paragrafo 4.8). Prima della somministrazione e se possibile, in accordo con il quadro clinico del paziente, è raccomandato monitorare i fattori che possono favorire l'insorgenza di disordini del ritmo come ad esempio:

- bradicardia, meno di 55 battiti al minuto (bpm),
- squilibrio degli elettroliti in particolare ipokaliemia,
- prolungamento congenito dell'intervallo QT,
- trattamenti in corso con farmaci che producono bradicardia pronunciata (<55 bpm), squilibrio degli elettroliti, diminuzione della conduzione intracardiaca o prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento del QT.

Stroke

In studi clinici randomizzati *versus* placebo condotti in una popolazione di pazienti anziani con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Tiapride deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.

Pazienti anziani con demenza

Aumento del rischio di morte in pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza, trattata con farmaci antipsicotici.

Le analisi di diciassette studi clinici controllati verso placebo (durata modale 10 settimane), su pazienti che, in gran parte, assumevano farmaci antipsicotici atipici, hanno rivelato un rischio di morte, nei pazienti trattati con il farmaco, da 1,6 a 1,7 volte rispetto a quello rilevato nei pazienti trattati con placebo. Nel corso di uno studio controllato, di 10 settimane, la percentuale dei decessi nei pazienti trattati con il farmaco è stata di circa il 4,5%, rispetto al 2,6% di quella del gruppo trattato con placebo.

Sebbene le cause di morte durante gli studi clinici con antipsicotici atipici siano state varie, la maggior parte è sembrata essere o di natura cardiovascolare (ad es. insufficienza cardiaca, morte improvvisa) o infettiva (ad es. polmonite).

Studi osservazionali suggeriscono che, come con i farmaci antipsicotici atipici, anche il trattamento con farmaci antipsicotici convenzionali possa incrementare la mortalità. La misura in cui il rilievo di una maggiore mortalità negli studi osservazionali può essere attribuita ai farmaci antipsicotici piuttosto che ad alcune caratteristiche peculiari dei pazienti non è chiara.

Tromboembolia venosa

Casi di tromboembolia venosa (TEV) sono stati riportati con farmaci antipsicotici.

Dal momento che i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per la TEV, tutti i possibili fattori di rischio per la TEV devono essere identificati, prima e durante il trattamento con tiapride e devono essere adottate delle misure preventive.

Tumore al seno

Tiapride può aumentare i livelli di prolattina. E' necessario prestare attenzione e monitorare frequentemente i pazienti con una storia personale o familiare di tumore al seno, durante la terapia con tiapride.

Bambini

L'utilizzo di tiapride non è stato completamente studiato nei bambini. Tiapride deve essere pertanto prescritto con cautela ai bambini.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Sereprile 100 mg/2 ml soluzione iniettabile contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose massima giornaliera (corrispondente ad 8 fiale), cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT, il rischio di insorgenza di aritmie aumenta.

• **Associazioni controindicate**

Levodopa: antagonismo reciproco tra levodopa e neurolettici. Non somministrare levodopa in pazienti con sintomi extrapiramidali da neurolettici. Qualora fosse necessario impiegare un neurolettico in pazienti parkinsoniani trattati con levodopa, somministrare clopromazina o levopromazina.

Agonisti dopaminergici, esclusi i pazienti con malattia di Parkinson (cabergolina, quinagolide), a causa dell'antagonismo reciproco tra agonisti dopaminergici e neurolettici.

• **Associazioni non raccomandate**

Alcool: l'alcool potenzia l'effetto sedativo dei neurolettici. Evitare l'assunzione di bevande alcoliche e di farmaci contenenti alcool. L'alterazione dello stato di vigilanza può rendere pericoloso guidare veicoli o usare macchinari.

Associazione con i seguenti farmaci che possono indurre torsione di punta o prolungamento dell'intervallo QT:

- Farmaci che inducono bradicardia, in particolare antiaritmici della classe Ia, beta-bloccanti, alcuni antiaritmici della classe II, bloccanti dei canali del calcio che inducono bradicardia come diltiazem e verapamil, clonidina, guanfacina e digitalici, pilocarpina, inibitori della colinesterasi. Effettuare un monitoraggio clinico ed elettrocardiografico nel caso in cui la somministrazione concomitante sia necessaria.
- Farmaci che provocano uno squilibrio degli elettroliti in particolare ipokaliemia: diuretici, lassativi stimolanti, amfotericina B e.v., glicocorticoidi, tetracosactidi. L'ipokaliemia deve essere corretta prima dell'inizio del trattamento e si deve assicurare un monitoraggio clinico, elettrolitico ed elettrocardiografico.
- Antiaritmici della classe Ia come chinidina, idrochinidina, disopiramide.
- Antiaritmici della classe III come amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide.
- Alcuni neurolettici come sultopride, pipotiazina, sertindolo, veralipride, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, pimozide, aloperidolo, droperidolo, flufenazina, pipamperone, flupentixolo, zuclopentixolo, tioridazina.
- Alcuni farmaci antiparassitari come alofantrina, lumefantrina, pentamidina.

- Altri farmaci come eritromicina e.v., spiramicina e.v., moxifloxacina, sparfloxacina, bepridil, cisapride, difemanil, mizolastina, vincamina e.v., imipramina, antidepressivi, litio.

Se possibile interrompere il trattamento con il farmaco che può dare torsione di punta, ad eccezione degli agenti antinfettivi. Se non è possibile evitare la terapia di associazione verificare l'intervallo QT prima di iniziare il trattamento e monitorare l'ECG.

Agonisti dopaminergici ad esclusione di levodopa (amantadina, apomorfina, bromocriptina, entacapone, lisuride, pergolide, piribedil, pramipexolo, ropinirolo, selegilina) nei pazienti con malattia di Parkinson.

Antagonismo reciproco degli effetti tra agonisti dopaminergici e neurolettici.

Gli agonisti dopaminergici possono indurre o accentuare i disturbi psicotici.

Quando non è possibile evitare la terapia neurolettica nei pazienti con malattia di Parkinson trattati con agonisti dopaminergici, questi devono essere diminuiti gradualmente e interrotti (la sospensione improvvisa di agonisti dopaminergici può indurre la sindrome neurolettica maligna).

Metadone

Aumento del rischio di aritmia ventricolare, in particolare torsione di punta.

- **Associazioni che richiedono particolare attenzione**

- Beta-bloccanti nell'insufficienza cardiaca (bisoprololo, carvedilolo, metoprololo, nebivololo). Aumento del rischio di aritmia ventricolare, in particolare torsione di punta. Sono necessari monitoraggio clinico e elettrocardiografico.
- Antiipertensivi (tutti): effetto antiipertensivo e aumento del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).
- Farmaci che deprimono l'attività del Sistema Nervoso Centrale: derivati dalla morfina (analgesici, antitosse e terapia oppioidi di sostituzione), antistaminici anti-H1 ad azione sedativa, barbiturici, benzodiazepine, tranquillanti non benzodiazepinici, ipnotici, neurolettici, antidepressivi sedativi (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), antiipertensivi ad azione centrale, anestetici, analgesici, altri farmaci: baclofene, talidomide, pizotifene.
Aumento della depressione centrale. Un'insufficiente attenzione può rendere pericoloso guidare veicoli e utilizzare macchinari.
- Beta-bloccanti (eccetto esmololo, sotalolo, e i beta-bloccanti usati nell'insufficienza cardiaca)
- Effetto vasodilatatore e rischio di ipotensione, in particolare ipotensione posturale (effetto additivo).
- Derivati dei nitrati e relativi composti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di tiapride non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usino un metodo contraccettivo efficace.

Durante la gravidanza il farmaco deve essere utilizzato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del Medico.

Se è necessaria una terapia farmacologica per mantenere un buon equilibrio mentale e per evitare scompensi, essa deve essere iniziata e continuata alla dose efficace durante l'intera gravidanza.

I dati relativi all'uso di tiapride in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Tiapride attraversa la placenta. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

I neurolettici iniettabili usati in situazioni di emergenza possono causare ipotensione materna.

Nei nati da madri trattate per lunghi periodi con alte dosi di neurolettici, sono stati descritti rari casi di sindromi extrapiramidali (ipertonia, tremore).

Tiapride usato nell'ultimo periodo di gravidanza, in particolare ad alte dosi, potrebbe in teoria indurre:

- manifestazioni atropiniche aumentate dall'uso concomitante di farmaci antiparkinson: tachicardia, ipereccitabilità, distensione addominale, meconio ritardato
- sedazione

Di conseguenza, si può considerare l'uso di tiapride indipendentemente dal termine della gravidanza. Il monitoraggio del neonato dovrà tenere conto degli effetti sopra menzionati.

È consigliabile monitorare la funzionalità neurologica e gastrointestinale in caso di trattamento associato con farmaci antiparkinson. Tale monitoraggio dovrà essere esteso anche al neonato.

Se possibile, al termine della gravidanza è preferibile ridurre il dosaggio giornaliero sia dei neurolettici che dei farmaci antiparkinson a causa degli effetti atropino-simili di questi ultimi.

Pertanto si deve usare cautela in caso di prescrizione durante la gravidanza.

I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici incluso tiapride durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita (vedere paragrafo 4.8). Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

Fertilità

Negli animali è stata osservata una diminuzione della fertilità, collegata agli effetti farmacologici del farmaco (effetto mediato dalla prolattina) (vedere paragrafo 5.3). Tiapride può in modo simile rendere insufficiente la fertilità umana (vedere paragrafo 4.8). A causa dell'interazione con i recettori della dopamina, tiapride può causare iperprolattinemia che può essere associata ad amenorrea, anovulazione e fertilità compromessa (vedere 4.8. Patologie endocrine).

Allattamento

Studi condotti sull'animale hanno dimostrato il passaggio di tiapride nel latte materno. Non è noto se tiapride venga escreto anche nel latte materno umano. L'allattamento al seno è sconsigliato in corso di trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Anche se utilizzato come consigliato, tiapride può causare sedazione e quindi la capacità di guidare e di usare macchinari può essere compromessa (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Gli effetti indesiderati di seguito riportati sono stati classificati secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: leucopenia, neutropenia e agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie endocrine

Comune: iperprolattinemia reversibile dopo la sospensione del farmaco. L'iperprolattinemia può in alcuni casi condurre a galattorrea, amenorrea, ginecomastia, aumento del seno e dolore al seno, disturbi mestruali o disfunzione erettile, disturbi dell'orgasmo.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: iponatriemia, sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Disturbi psichiatrici

Comune: sonnolenza, sedazione, insonnia, agitazione e indifferenza.

Non comune: confusione, allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso

Comune: capogiri/vertigini, mal di testa.

Parkinsonismo e sintomi correlati: tremore, ipertonia, ipocinesia e ipersalivazione. Questi sintomi sono generalmente reversibili dopo somministrazione di farmaci antiparkinson.

Non comune: acatisia, distonia (spasmo, torcicollo, crisi oculogire, trisma). Questi sintomi sono generalmente reversibili dopo somministrazione di farmaci antiparkinson.

Convulsioni, sincope.

Raro: discinesia acuta. Questo sintomo è generalmente reversibile con la somministrazione di farmaci antiparkinson.

Come per tutti i neurolettici, è stata segnalata discinesia tardiva (caratterizzata da movimenti ritmici, involontari principalmente della lingua e/o del viso), dopo somministrazione del neurolettico per più di tre mesi. I farmaci antiparkinson sono inefficaci o possono indurre un aggravamento dei sintomi.

Come con tutti i neurolettici, può presentarsi la Sindrome Neurolettica Maligna (vedere paragrafo 4.4), che è una complicazione potenzialmente fatale.

Perdita di coscienza.

Patologie cardiache

Raro: prolungamento del QT, aritmie ventricolari, quali torsione di punta, tachicardia ventricolare, che possono portare a fibrillazione ventricolare o arresto cardiaco e morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4).

Patologie vascolari

Non comune: tromboembolia venosa e trombosi venosa profonda (vedere paragrafo 4.4).
Ipotensione, generalmente ortostatica.

Raro: embolia polmonare, qualche volta fatale.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: polmonite da aspirazione, depressione respiratoria in associazione con altri depressori del SNC.

Patologie gastrointestinali

Non comune: stipsi.

Raro: ostruzione intestinale, ileo.

Patologie epatobiliari

Raro: aumento degli enzimi epatici.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash compresi rash eritematoso, rash maculo-papulare

Raro: orticaria.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: aumento della creatinfosfochinasi nel sangue, rabdomiolisi.

Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali

Frequenza non nota: sindrome da astinenza neonatale, sintomi extrapiramidali (vedere paragrafo 4.6).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: amenorrea, disfunzione dell'orgasmo.

Raro: galattorrea, ginecomastia, aumento del seno, dolore al seno, impotenza

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia, affaticamento

Non comune: aumento di peso.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Frequenza non nota: cadute.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi:

L'esperienza in caso di sovradosaggio di tiapride è limitata. Sono stati osservati sonnolenza, sedazione, coma, ipotensione e sintomi extrapiramidali.

Sono stati riportati esiti fatali principalmente in associazione con altri psicotropi.

Trattamento:

In caso di sovradosaggio si deve considerare la possibilità di una assunzione multipla di farmaci. Poiché tiapride è scarsamente dializzato non si deve far ricorso alla dialisi per la sua eliminazione.

Non esiste un antidoto specifico. Pertanto si devono istituire appropriate misure di sostegno: si raccomanda uno stretto controllo delle funzioni vitali e il monitoraggio cardiaco (rischio di prolungamento dell'intervallo QT e conseguente aritmia ventricolare) fintanto che il paziente non si ristabilisce. In caso di sintomi extrapiramidali gravi devono essere somministrati agenti anticolinergici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotici, benzamidi-tiapride Codice ATC: N05AL03

Tiapride, neurolettico atipico, dimostra negli studi in vitro un antagonismo selettivo nei confronti dei sottotipi dei recettori dopaminergici D2 e D3 senza affinità per i sottotipi dei recettori dei principali neurotrasmettitori centrali (compresi serotonina, noradrenalina, istamina). Gli studi neurochimici e del comportamento condotti in vivo confermano queste proprietà evidenziando che tiapride ha proprietà antidopaminergiche, in assenza di sedazione, catalessia e disturbi cognitivi.

Inoltre

- tiapride è particolarmente attivo nei confronti dei recettori precedentemente sensibilizzati alla dopamina e tale circostanza è responsabile dei suoi effetti antidiscinetici
- l'attività ansiolitica evidenziata in numerosi modelli di stress nell'animale, inclusi quelli da sospensione di alcool, è stata confermata nel topo e nei primati
- tiapride non sembra causare dipendenza fisica o psicologica.

Questo profilo farmacologico atipico può spiegare l'efficacia clinica di tiapride in molti disturbi che comportano una funzione dopaminergica aumentata quali discinesia e disturbi psicocomportamentali osservati in pazienti dementi o negli etilisti, efficacia accompagnata da un minor numero di effetti collaterali neurologici, rispetto a quanto osservato con i neurolettici tipici.

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

- L'assorbimento di tiapride è rapido. I valori medi di Tmax sono di 1h (valore mediano) per le compresse e la soluzione orale e di 0,5h per la soluzione iniettabile intramuscolo. Il tempo di comparsa dell'effetto farmacologico è breve e non correlato con la via di somministrazione.

Dopo somministrazione orale nel volontario sano di una dose singola di 100 mg, il valore medio del Cmax è pari a 560 ng/ml. Il Cmax è leggermente superiore dopo somministrazione intramuscolare.

La biodisponibilità assoluta di tiapride orale e intramuscolare è approssimativamente del 75-78%.

Le concentrazioni plasmatiche aumentano proporzionalmente con le dosi, in particolare se i soggetti trattati sono pazienti.

L'assunzione del cibo aumenta il Cmax del 20% (somministrazione delle compresse).

- Tiapride non si lega alle proteine plasmatiche. Il volume medio di distribuzione totale è pari a 1.43 L/Kg, compatibile con l'accumulo nei tessuti.
- L'escrezione avviene soprattutto per via urinaria principalmente sotto forma immodificata. Dopo somministrazione orale di tiapride l'escrezione urinaria nelle 24 ore è pari al 75% della dose somministrata per via orale, il che indica che tiapride è moderatamente biotrasformata. L'escrezione urinaria avviene attraverso filtrazione glomerulare e secrezione tubulare come evidenziato dalla clearance renale (media 18 L/h).

La metabolizzazione nell'uomo è fino al 15%, essendo presumibilmente i metaboliti farmacologicamente inattivi. Non si sono ritrovate forme coniugate.

Dopo somministrazione orale e intramuscolare nel volontario sano giovane l'emivita media di eliminazione è di circa 3-5 h.

Nei pazienti con grave insufficienza renale sono stati riportati aumenti delle concentrazioni plasmatiche e della emivita di eliminazione fino a 21,6 h. Pertanto in caso di insufficienza renale la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi negli animali sullo sviluppo embrio-fetale non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti riguardo alla teratogenicità e alla embriofetotossicità nei roditori.

Tuttavia, studi nei conigli, alle dosi più alte testate (80 e 160 mg/kg/die), hanno mostrato un effetto embriotossico.

In relazione ai disturbi del neurosviluppo nei cuccioli, gli studi negli animali sono insufficienti.

Gli effetti evidenziati nell'animale sono direttamente correlati all'attività farmacologica e soprattutto alla iperprolattinemia. In relazione alla cancerogenesi, il profilo tumorale prolattina-indotto osservato nei roditori è specie-specifico e dimostra che non esiste rischio specifico legato all'uso terapeutico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli Eccipienti

Compresse: mannitolo, cellulosa microcristallina, povidone, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

Soluzione iniettabile: sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

SEREPRILE 100 mg compresse

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

SEREPRILE 100 mg/2 ml soluzione iniettabile

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 20 compresse divisibili in blister PVC/alluminio.

Astuccio contenente 10 fiale da 2 ml di soluzione iniettabile.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neuraxpharm Italy S.p.A.

Via Piceno Aprutina, 47,

63100 - Ascoli Piceno (AP),

Italia

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SEREPRILE 100 mg, compresse: AIC n. 023402011
SEREPRILE 100 mg/2 ml, soluzione iniettabile: AIC n. 023402023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Settembre 1976
Data del rinnovo più recente: 01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco