

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tisercin

25 mg/ml, injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 1ml ampulka obsahuje levomepromazinum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: sodík
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý, bezbarvý roztok bez zápachu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Akutní psychotické stavy s psychomotorickou excitací a těžkou úzkostí:

- akutní schizofrenická ataka,
- ostatní akutní psychotické stavy.

Adjuvantní terapie u chronických psychóz:

- chronická schizofrenie,
- chronické halucinační psychózy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Parenterální podání je indikováno, jestliže není možná perorální léčba. Doporučená denní dávka je 75–100 mg (ve 2-3 dílčích dávkách), při zajištění klidu na lůžku a monitorování krevního tlaku a srdeční frekvence. Při intramuskulárním podání je nutné přípravek aplikovat jako hlubokou intramuskulární injekci. Při intravenózním podání je třeba přípravek aplikovat výhradně jako velmi naředěnou, pomalou infúzi (50-100 mg přípravku Tisercin ve 250 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo roztoku glukosy). Doporučená délka intravenózní infuze je 1–2 hodiny.

Starší osoby

Doporučená dávka pro starší pacienty je 12,5 mg až 25 mg (0,5 ml až 1 ml) jako intramuskulární injekce nebo pomalá intravenózní infuze (ve 250 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo 5% roztoku glukosy). V případě vážné agitovanosti může být použita dávka až 25 mg (1 ml), opakovaná každých 8 hodin (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

Vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin je snížený metabolismus a vylučování levomepromazinu, je třeba dbát zvláštní opatření u těchto pacientů (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Tisercin je u dětí mladších 12 let kontraindikován (viz bod 4.3). Bezpečnost a účinnost levomepromazinu u dětí starších 12 let nebyla dosud stanovena. Levomepromazin se u dospívajících do 18 let nedoporučuje kvůli zesíleným známkám hypotenzního a sedativního účinku.

Způsob podání

Intramuskulární (i. m.) podání; intravenózní (i. v.) podání je možné pouze v infúzi po naředění (viz bod 4.2). Během podávání je nutné chránit infuzi před světlem.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- současné podávání s antihypertenzivy,
- hypersenzitivita na fenothiaziny,
- současné podávání s inhibitory MAO (viz bod 4.5)
- předávkování látkami tlumícími centrální nervový systém (alkohol, celková anestetika, hypnotika),
- glaukom s úzkým úhlem,
- retence moči,
- Parkinsonova choroba,
- roztroušená skleróza,
- myasthenia gravis, hemiplegie,
- těžká kardiomyopatie,
- těžká porucha funkce ledvin nebo jater,
- klinicky významná hypotenze,
- poruchy krvetvorby,
- porfyrie,
- kojení,
- děti ve věku do 12 let,
- konzumace alkoholických nápojů v průběhu léčby a rovněž po dobu přetrvávání účinků léku (4 až 5 dnů po vysazení přípravku).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Podávání přípravku je třeba ihned ukončit, vyskytne-li se jakýkoliv typ hypersenzitivní reakce.

Použití přípravku v těhotenství musí předcházet pečlivé vyhodnocení poměru rizika a přínosu (viz bod 4.6).

Současné podávání s látkami tlumícími centrální nervový systém a anticholinergiky vyžaduje zvláštní opatrnost (viz také bod 4.5).

Vzhledem k riziku kumulace a toxicity vyžaduje podávání pacientům s lehkou a středně těžkou poruchou renálních a/nebo jaterních funkcí zvláštní pozornost.

Zvýšená úmrtnost u starších pacientů s demencí

Data ze dvou velkých observačních studií ukázala, že starší pacienti s demencí léčení antipsychotiky mají mírně zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s těmi, kteří antipsychotika neužívají. Z dostupných dat však nelze spolehlivě odhadnout přesnou míru rizika a i jeho příčina zůstává neznámá.

Tisercin není určen k léčbě poruch chování způsobených demencí.

Starší pacienti (a zejména s demencí) jsou více predisponováni k posturální hypotenzi a jsou vnímavější k anticholinergním a sedativním účinkům fenothiazinů. Navíc jsou rovněž mimořádně náchylní k výskytu extrapyramidových nežádoucích účinků, a proto jsou u nich zvláště důležité nízké úvodní dávky a postupné zvyšování dávky.

Po podání první dávky by měl pacient půl hodiny ležet, aby se zamezilo posturální hypotenzi. Pokud se po podání léku často vyskytne závrať, doporučuje se zajistit klid na lůžku po podání každé dávky.

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory VTE, mají být před i během léčby přípravkem Tisercin tyto rizikové faktory rozpoznány a následně mají být uplatněna preventivní opatření.

Je-li to možné, je nutné střídát místo aplikace injekce, neboť přípravek může vyvolat lokální podráždění a poškození tkáně.

Opatrnost se doporučuje u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními v anamnéze a zejména u starších osob a u pacientů se známým městnavým srdečním selháním, poruchami vedení, arytmií, kongenitálním syndromem prodlouženého QT intervalu nebo nestabilním oběhem. Před zahájením léčby přípravkem Tisercin je třeba provést EKG vyšetření, aby se vyloučilo jakékoliv možné kardiovaskulární onemocnění, které by znamenalo kontraindikaci léčby. Jako u ostatních fenothiazinů byly v souvislosti s léčbou levomepromazinem hlášeny prodloužení QT intervalu, arytmie a velmi vzácně arytmie typu „torsade de pointes“ (viz také bod 4.8 a 4.9).

Pokud se v průběhu antipsychotické léčby vyskytne hypertermie, je vždy nutné vyloučit možný neuroleptický maligní syndrom (NMS). NMS je potenciálně fatálním onemocněním charakterizovaným následujícími symptomy: svalovou rigiditou, hypertermií, konfuzí, dysfunkcí vegetativního nervového systému (nestabilní krevní tlak, tachykardie, arytmie, pocení), katatonii.

Laboratorní nálezy: zvýšené hladiny kreatinfosfokinázy (CPK), myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní renální insuficience. Všechny tyto symptomy signalizují rozvoj NMS, a proto je nutné léčbu přípravkem Tisercin okamžitě ukončit, pokud se vyskytnou, a také při výskytu hypertermie nejasné etiologie v průběhu léčby i přes nepřítomnost manifestních klinických symptomů NMS. Jestliže po zotavení se z NMS pacientův stav indikuje další terapii antipsychotiky, vyžaduje výběr medikace pečlivé zvážení.

Při náhlém vysazení levomepromazinu byly hlášeny akutní symptomy, jako je recidiva psychotických symptomů, neklid, zvýšená úzkost, insomnie, nauzea, zvracení, bolest hlavy, třes, pocení a tachykardie. Proto je třeba přípravek vysazovat vždy postupně.

V literatuře byla popsána tolerance k sedativním účinkům fenothiazinů a zkřížená tolerance k antipsychotikům. Tato tolerance může vysvětlit dysfunkční symptomy vyskytující se po náhlém vysazení vysokých nebo chronicky podávaných dávek

Mnohá antipsychotika včetně levomepromazinu mohou snížit epileptický křečový práh a mohou vyvolat epileptiformní změny na EEG. U epileptiků jsou proto v průběhu titrování dávky přípravku Tisercin nezbytná pečlivá klinická a EEG vyšetření.

Chlorpromazinem indukovaná cholestatická, ikteru podobná, hepatotoxická reakce se může vyskytnout i po podání ostatních fenothiazinů. Reakce závisí na individuální citlivosti pacienta a zcela odeznívá po přerušení léčby. Proto jsou u dlouhodobého podávání nutné pravidelné testy jaterních funkcí.

U některých pacientů léčených fenothiaziny byla hlášena také agranulocytóza a leukopenie, proto se i přes velmi nízkou incidenci doporučuje v průběhu chronické léčby pravidelná kontrola krevního obrazu.

Před zahájením léčby a v průběhu terapie se doporučuje pravidelně kontrolovat následující:

- krevní tlak (zvláště u pacientů s nestabilním oběhem a u pacientů predisponovaných k hypotenzii),
- jaterní funkce (zvláště u pacientů s existujícím jaterním onemocněním),
- krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů (v případě horečky, faryngitidy a při podezření na leukopenii nebo agranulocytózu; na začátku léčby a v průběhu dlouhodobého podávání),
- EKG (u kardiovaskulárních onemocnění a u starších pacientů)
- hladiny draslíku v séru. Hladiny elektrolytu v séru by měly být sledovány a upravovány pravidelně, zejména pokud se předpokládá dlouhodobé podávání.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání s následujícími přípravky je kontraindikováno:

- *antihypertenziva*, kvůli riziku těžké hypotenze.
- *inhibitory MAO*, neboť účinky přípravku Tisercin mohou být prodlouženy a jeho nežádoucí účinky mohou být závažnější
- *alkohol*; účinky tlumící centrální nervový systém se zesilují u obou látek a rovněž se zvyšuje pravděpodobnost výskytu extrapyramidových nežádoucích účinků.

Současné podávání s následujícími přípravky vyžaduje zvláštní opatrnost:

- *přípravky s anticholinergními účinky* (tricyklická antidepresiva, H₁-antihistaminika, některá antiparkinsonika, atropin, skopolamin, sukcinylcholin), neboť anticholinergní účinky - paralytický ileus, retence moči, glaukom - jsou zesíleny. Extrapyramidové nežádoucí účinky byly hlášeny po kombinaci se skopolaminem.
- *látky tlumící centrální nervový systém* (omamné látky, celková anestetika, anxiolytika, sedativa a hypnotika, trankvilizéry, tricyklická antidepresiva); zvýšené účinky na CNS.
- *látky stimulující centrální nervový systém* (např. deriváty amfetaminu); stimulační účinky jsou redukovány.
- *analgetika*; analgetický účinek analgetik může být zvýšen.
- *levodopa*; její účinek je snížen.
- *perorální antidiabetika*; jejich účinnost je snížena a může se vyskytnout hyperglykemie.
- *látky prodlužující QT interval* (některá antiarytmika, makrolidová antibiotika, některá antimykotika azolového typu, cisaprid, některá antidepresiva, některá antihistaminika, nepřímo diuretika s hypokalemickými účinky); účinky mohou být aditivní a incidence arytmií může být zvýšena.
- *dilevalol*; vzájemnou inhibicí metabolismu zvyšují navzájem své účinky. Pokud jsou podávány současně, může být nutná redukce dávky jednoho nebo obou léků. Nelze vyloučit ani stejnou interakci s ostatními beta-blokátory.
přípravky s fotosenzitivními účinky; fotosenzitivita se může zvýšit.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce (1 ml), tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U dětí, jejichž matky byly léčeny fenothiaziny, bylo hlášeno několik případů kongenitálních malformací, příčinná souvislost s léčbou fenothiaziny však nebyla prokázána. Nicméně vzhledem k nedostatku údajů z kontrolovaných klinických studií se tento přípravek v těhotenství nesmí podávat bez předchozího pečlivého zhodnocení poměru rizika a přínosu terapie.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně levomepromazinu), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto novorozenci mají být pečlivě monitorováni.

Kojení

Levomepromazin je vylučován do mateřského mléka, a proto je vzhledem k nedostatku kontrolovaných údajů jeho používání v průběhu období kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Z experimentů na zvířatech nejsou k dispozici žádné údaje.

U člověka může v důsledku interakce s dopaminovými receptory levomepromazin vyvolat hyperprolaktinémii, která může u žen souviset s poruchou plodnosti. Některé údaje naznačují, že léčba levomepromazinem je u mužů spojena s poruchou plodnosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Levomepromazin má vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje a může způsobit ospalost, dezorientaci, zmatenost nebo nadměrnou hypotenzi.

Na počátku léčby, po dobu závisející na odpovědi pacienta na léčbu, je nutné řízení dopravních prostředků a vykonávání činností se zvýšeným rizikem úrazu zakázat. Později se rozsah tohoto zákazu stanoví individuálně, případ od případu.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované u levomepromazinu jsou zařazeny do tříd orgánových systémů. Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů.

Informace o frekvenci výskytu nejsou k dispozici.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Pancytopenie, agranulocytóza (viz bod 4.4), leukopenie (viz bod 4.4), trombocytopenie, eozinofilie.

Poruchy imunitního systému:

Anafylaktoidní reakce. ,

Endokrinní poruchy:

adenom hypofýzy (U některých pacientů léčených fenothiaziny byl hlášen adenom hypofýzy, k průkazu příčinné souvislosti s léčbou jsou však třeba další studie).

Poruchy metabolismu a výživy:

Snížení tělesné hmotnosti, hypovitaminóza

Psychiatrické poruchy

Reaktivace psychotických symptomů, katatonie, konfuze, dezorientace, zrakové halucinace, (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému:

Neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4 a 4.9), epileptické záchvaty (viz bod 4.4), intrakraniální hypertenze, extrapyramidové symptomy (dyskineze, dystonie, parkinsonismus, opistotonus, hyperreflexie), ospalost, dysartrie.

Poruchy oka:

Pigmentová retinopatie, depozita v čočce a rohovce.

Srdeční poruchy:

Adams-Stokesův syndrom, prodloužení QT intervalu (proarytmogenní účinek, arytmie typu „torsade de pointes“), (viz bod 4.3 a 4.4), tachykardie.

Cévní poruchy:

Posturální hypotenze (viz bod 4.4).

Tromboembolismus (viz bod 4.4).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:
Astma, laryngeální edém.

Gastrointestinální poruchy:
Zvracení, nauzea, zácpa, abdominální diskomfort, sucho v ústech.

Poruchy jater a žlučových cest:
Porucha funkce jater (ikterus, cholestáza), (viz bod 4.4)

Poruchy kůže a podkožní tkáně:
Exfoliativní dermatitida, kopřivka, erytém, fotosenzitivita, hyperpigmentace.

Poruchy ledvin a močových cest:
Dysurie, zbarvení moči.

Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím:
Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6).

Poruchy reprodukčního systému a prsu:
Galaktorea, menstruační potíže, abnormální děložní kontrakce (velmi vzácně).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:
Hyperpyrexie (viz bod 4.4), syndrom z vysazení léku (viz bod 4.4), periferní edém

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy předávkování

Mohou se vyskytnout změny vitálních funkcí (nejčastěji hypotenze, hypertermie), poruchy srdečního vedení (prodloužený QT interval, ventrikulární tachykardie/fibrilace, „torsade de pointes“, AV blok), extrapyramidové symptomy, sedace, excitace centrálního nervového systému (epileptické záchvaty) a neuroleptický maligní syndrom.

Léčba předávkování

Doporučuje se monitorovat následující parametry: acidobazickou rovnováhu, rovnováhu tělesných tekutin a elektrolytů, renální funkce, objem moči, hladiny jaterních enzymů, EKG, u pacientů s neuroleptickým maligním syndromem také sérovou kreatinfosfokinázu (CPK) a tělesnou teplotu.

Podle nálezů z monitorovaných parametrů je třeba zahájit symptomatickou léčbu. U hypotenze i. v. doplnění tekutin, Trendelenburgova poloha, lze podat dopamin a/nebo norepinefrin (noradrenalin). (Vzhledem k proarytmogennímu účinku levomepromazinu je nutné mít k dispozici resuscitační soupravu a je-li podáván dopamin a/nebo noradrenalin, je nutné monitorování EKG). Pacientům, kteří se předávkovali neuroleptiky, se nesmí podávat adrenalin. Vyhněte se podání lidokainu a pokud je to možné i dlouhodobě působícím antiarytmickým přípravkům. Konvulze lze léčit diazepamem, při jejich recidivě fenytoinem nebo fenobarbitalem. Mannitol by měl být podán v případě rhabdomyolýzy. Není známo žádné specifické antidotum. Forsírovaná diuréza, hemodialýza a ani hemoperfuze nejsou přínosné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotika, fenothiaziny s alifatickým postranním řetězcem.

ATC kód: N05AA02.

Mechanismus účinku

Tisercin je neuroleptikum fenothiazinové skupiny se slabším účinkem. Levomepromazin je analogem chlorpromazinu se silnějšími psychomotorickými inhibičními účinky než chlorpromazin.

Působením na dopaminových receptorech v thalamu, hypothalamu, retikulární formaci a limbickém systému vyvolává levomepromazin supresi senzorických podnětů, snížení motorické aktivity a silnou sedaci; kromě toho rovněž vykazuje antagonistické účinky na další neurotransmitterové systémy (noradrenergní, serotoninergní, histaminergní, cholinergní). V důsledku toho vykazuje levomepromazin antiemetické, antihistaminové, antiadrenergní a anticholinergní účinky. Extrapyramidové nežádoucí účinky jsou méně vyjádřeny než u silně účinných neuroleptik. Látka je silným alfa-adrenergním antagonistou, ale její anticholinergní účinky jsou slabé. Levomepromazin zvyšuje práh bolesti (analgetická účinnost je podobná morfinu) a vykazuje amnestické účinky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Po intramuskulárním podání je dosaženo maximální plazmatické koncentrace za asi 30–90 minut.

Biotransformace

Levomepromazin je extenzivně metabolizován v játrech převážně na sulfáty a konjugáty s glukuronidem, které jsou poté vylučovány renálně. Malá frakce dávky (1 %) je vyloučena močí a stolicí v nezměněné podobě. Poločas eliminace je přibližně 15–30 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se embryotoxicity levomepromazinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

bezvodá kyselina citronová,
thioglycerol,
chlorid sodný,
voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Intravenózní mixy heparinu s levomepromazinem by mohly během několika minut vést k vytvoření precipitátu. Přípravek se rovněž nesmí mísit v injekční stříkačce s ranitidinem, neboť během jedné hodiny může vzniknout bílý zákal. V případě, že je nutné podat přípravek pomalou infúzí, čtěte body 6.3. a 6.4.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Doba použitelnosti po naředění: max. 2 hodiny při teplotě do 25 °C, chráněné před světlem

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Opatření pro uchovávání po naředění: Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku po naředění do infuzního roztoku 5% glukosy nebo 0,9% NaCl po dobu 2 hodin při teplotě do 25 °C. Přípravek naředěný do infuzního roztoku je nutné chránit před světlem. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění.

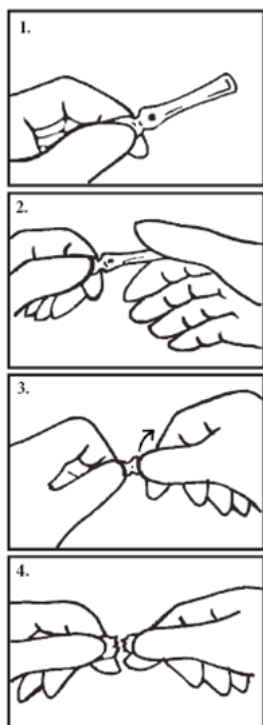
aq

6.5 Druh obalu a velikost balení

10 bezbarvých 1ml ampulek typu B (třídy I) s rozlišovacími kroužky tmavě červené a královské modré barvy a bílou značkou pro odlamování, krabička.

Postup otevírání (pro praváky):

Držte ampulku v levé ruce mezi palcem a ohnutým ukazováčkem. Ampulku držte barevnou značkou směrem nahoru (obr. 1)! Uchopte vrchní část ampulky mezi palcem a ohnutým ukazováčkem druhé (pravé) ruky. Palec musí zakrývat značku na ampulce (obrázek 2). Zatlačte pravým palcem proti levému ukazováčku a středně silným stálým tlakem odlomte ohnutím bez pohybu rukou od sebe nebo k sobě (obr. 3). Hrdlo ampulky může prasknout kdykoliv po počátečním tlaku a nemusíte cítit, kdy je ampule odlomená (obr. 4).



6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

EGIS PHARMACEUTICALS PLC

H-1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

68/275/70-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 2. 1970

Datum posledního prodloužení registrace: 31.8.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

31.8.2016