sp. zn. sukls188845/2020

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Torecan
6,5 mg
injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku (1 ampulka) obsahuje thiethylperazinum 6,5 mg ve formě thiethylperazini dimaleas.

Pomocné látky se známým účinkem:
- sorbitol (E420): 40,00 mg/ml
- disiřičitan sodný (E223): 0,5 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok
Čirý, bezbarvý nebo slabě žlutý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba nauzey a zvracení:
- po cytotoxické chemoterapii,
- po radioterapii,
- po léčbě toxickými léčivými přípravky,
- po chirurgických operacích.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená denní dávka thiethylperazinu je 6,5 mg jednou až třikrát denně.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly studie provedeny.

Porucha funkce jater
U pacientů s poruchou funkce jater se jaterní funkce mají monitorovat, pokud je přípravek Torecan užíván ve vyšších dávkách nebo dlouhodobě (viz bod 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace
Dávkování u dětí nebylo stanoveno, dětem a dospívajícím do 15 let se léčivý přípravek nesmí podávat.

Starší pacienti
Léčba starších pacientů (75 let a více) nemá trvat déle než dva měsíce vzhledem k riziku mimovolních záškubovitých pohybů.

Způsob podání
Injekce se podávají intramuskulárně. Podání intravenózní cestou se užívá pouze výjimečně a aplikace musí probíhat pomalu kvůli riziku hypotenze. Využívá se hlavně v akutních případech, kdy se injikuje jedna ampulka. Při prevenci pooperačního zvracení se aplikuje 1 ampulka intramuskulárně půl hodiny před očekávaným ukončením operačního výkonu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, fenothiaziny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Těžší pokles funkcí CNS, a/nebo komatózní stavy.
Klinicky významná hypotenze.
Torecan se nesmí podávat dětem a dospívajícím do 15 let (vzhledem k riziku extrapyramidových nežádoucích účinků) a u dětí a dospívajících se symptomy Reyova syndromu (z důvodu jejich podobnosti s nežádoucími účinky přípravku Torecan a v důsledku toho možnosti přehlédnutí diagnózy).
Těhotenství (viz bod 4.6).
Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jako ostatní antiemetika může rovněž i thiethylperazin zastřít symptomy některých onemocnění gastrointestinálního traktu a CNS, stejně jako toxické účinky jiných léčivých přípravků.

Vzhledem k aditivním hypotenzním účinkům thiethylperazinu je třeba opatrnosti při podávání léčivého přípravku pacientům se spinální anestézií nebo těm, kteří užívají současně beta- blokátory. Hypotenzní účinek přípravku Torecan je rovněž nebezpečný pro těhotné ženy trpící preeklampsií, protože krevní tlak u těchto pacientek může výrazně poklesnout. Thiethylperazin nesmí být aplikován intraarteriálně. Doporučuje se, aby pacienti během parenterálního podání leželi (i během intramuskulárního podání) a byli pečlivě monitorováni po dobu alespoň jedné hodiny po podání.

Pacienti s anamnézou dyskineze a pacienti se středně závažnou až těžkou poruchou funkce jater, by měli Torecan užívat s opatrností.

Fenothiaziny mohou vyvolat maligní neuroleptický syndrom, jež se klinicky manifestuje hyperpyrexií, muskulární rigiditou, alterací psychického stavu a známkami instability autonomního nervového systému. Terapie má být v takových případech okamžitě ukončena.

U starších pacientů se doporučuje časově omezené trvání léčby (viz 4.2 „Dávkování a způsob podání“).

Byl také hlášen výskyt extrapyramidových symptomů (např. dystonie, tortikollis, dysfagie, okulogyrická krize, akatizie). Byly také hlášeny křeče. U dětí a dospívajících jsou pravděpodobnější různé skupiny symptomů. Extrapyramidové symptomy mají být pod kontrolou snížením dávky nebo vysazením léčby.
Přípravek může být u pacientů s útlumem kostní dřeně používán, jen pokud jeho přínos pro pacienta převyšuje možná rizika.

Přípravek Torecan, injekční roztok obsahuje sorbitol (E420). Pacienti se vzácnými vrozenými problémy s intolerancí fruktózy by neměli být léčení tímto přípravkem.

Přípravek Torecan, injekční roztok obsahuje disiřičitan sodný (E223), který může vyvolávat závažné

alergické reakce a bronchospasmus.
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce; je tedy v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Thiethylperazin může potencovat účinek látek s tlumivým účinkem na CNS včetně trankvilizérů, opiátů, anestetik, hypnotik a alkoholu. Tricyklická antidepresiva mohou potencovat účinek a toxicitu thiethylperazinu a opačně.

Thiethylperazin může zeslabit účinky adrenalinu, proto by adrenalin neměl být používán k léčbě hypotenze způsobené přípravkem Torecan.

Současné podávání thiethylperazinu a bromokriptinu snižuje inhibiční účinek bromokriptinu na sekreci prolaktinu. Torecan se proto nedoporučuje u pacientů s prolaktinomem, kteří jsou léčeni bromokriptinem.

Současné užívání inhibitorů MAO a fenothiazinů může podpořit rozvoj nepříznivých účinků inhibitorů MAO (hypotenze, útlum CNS a dýchání). Obdobný efekt může mít současné podávání fenothiazinů a prokarbazinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
K dispozici jsou pouze omezené údaje o thiethylperazinu u těhotných žen. Studie na zvířatech jsou nedostatečné k vyloučení teratogenního účinku thiethylperazinu (viz bod 5.3), protože dvě observační studie našly možnou souvislost. Jako preventivní opatření by Torecan neměl být během těhotenství používán.

Kojení
Fenothiaziny se vylučují do mateřského mléka, a proto by Torecan neměl být používán během kojení (viz bod 4.3).

Fertilita
Fertilita potkaních samců nebyla po léčbě thiethylperazinem ovlivněna. Účinky na počet zabřeznutí u potkaních samic byly pozorovány pouze při dávkách vyšších než doporučených, což svědčí pro malý význam při klinickém použití.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Torecan má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Léčivý přípravek může zpomalit pacientovy reakce. Pacienti, kterým jsou injekce podávány, nesmí řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

- velmi časté (≥ 1/10)
- časté (≥ 1/100 až < 1/10)
- méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
- vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
- velmi vzácné (< 1/10 000)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit)

	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Endokrinní poruchy		gynekomastie se může vyskytnout (po dlouhodobém podávání)	

Poruchy nervového systému	bolest hlavy, závratě, somnolence, neklid	křeče nebo extrapyramidové účinky*	neuralgie trigeminu
Poruchy oka		neprůhlednost oční čočky nebo zastřené vidění (po dlouhodobém podávání)	
Srdeční poruchy			tachykardie
Cévní poruchy		hypotenze, periferní edémy končetin nebo tváře	
Gastrointestinální poruchy		anorexie, sucho v ústech	
Poruchy jater a žlučových cest			cholestatická žloutenka

*Může se projevovat jako torticollis, opistotonus, okulogyrická krize, rigidita a grimasy v obličeji. Vyskytují se především u dětí a dospívajících. U starších pacientů se po dlouhodobém podávání může objevit pozdní dyskineze (mimovolní záškubovité pohyby).

Přestože určité nežádoucí účinky fenothiazinů nebyly u thiethylperazinu pozorovány, lékaři předepisující Torecan by se s nimi měli seznámit: jde o krevní dyskrazie (trombocytopenie, leukopenie, agranulocytóza, aplastická anemie a pancytopenie), paralytický ileus, miózu, erytém, exfoliativní dermatitidu, nepravidelnosti T vlny na EKG a endokrinní poruchy (nepravidelnosti menstruačního cyklu, změna libida, gynekomastie a zvýšení tělesné hmotnosti). Pokud se vyskytnou závažné nežádoucí účinky, musí se léčba ukončit.

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: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Projevy a symptomy předávkování jsou obdobné jako při předávkování jinými fenothiaziny. Patří mezi ně sucho v ústech, somnolence, zmatenost, ortostatická hypotenze, kolaps a u těžších intoxikací kóma, areflexie, tachykardie a respirační útlum. Mohou se rovněž objevit známky akutní dystonie, křeče a agitovanost.

Specifické antidotum neexistuje. Je třeba sledovat důležité životní funkce a pacienta léčit symptomaticky. Dystonické reakce léčíme podáváním antiparkinsonik, při křečích podáváme benzodiazepiny, při cirkulačním kolapsu náhražky plazmy a léčivé přípravky s vazokonstrikčním účinkem (nesmí být použit adrenalin, noradrenalin lze).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihistaminika pro systémovou aplikaci, fenothiazinové deriváty, ATC kód: R06AD03.

Mechanismus účinku
Thiethylperazin patří do skupiny fenothiazinů, jejichž účinkem je blokáda dopaminergních receptorů.

Tyto receptory se nachází ve strukturách CNS regulujících fyziologické procesy spojené se zvracením a závratí.
Antiemetický účinek přípravku Torecan je výsledkem jeho působení na centrum pro zvracení v laterální retikulární formaci prodloužené míchy a na chemorecepční spouštěcí zónu v oblasti čtvrté mozkové komory. Blokáda těchto struktur způsobuje přerušení eferentních signálů stimulujících efektory procesu zvracení. Thiethylperazin pravděpodobně inhibuje také vagové autonomní aferentní impulsy. Antiemetický účinek nastupuje 30 minut po perorálním podání a trvá přibližně 4 hodiny.

Torecan, jako léčivý přípravek ze skupiny fenothiazinů, má rovněž psychotropní účinek. Při podávání nižších dávek je ve srovnání s antiemetickým účinkem toto působení minimální, podmiňuje však některé nežádoucí účinky přípravku Torecan. Extrapyramidové nežádoucí účinky jsou rovněž přímým důsledkem blokády dopaminergních receptorů a nerovnováhy mezi dopaminergními a cholinergními receptory.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce
Thiethylperazin je látka velmi lipofilní, výrazně se vážící na membránové nebo plazmatické proteiny (více než 85 %). Akumuluja se v orgánech s bohatým krevním zásobením a snadno přestupuja přes placentární bariéru. Distribuční objem je 2,7 l/kg. Nelze ho odstranit dialýzou.

Biotransformace a eliminace
Metabolizuje se především v játrech a pouze 3 % podané látky se vylučují beze změny ledvinami. Biologický poločas je přibližně 12 hodin.
Podrobnější studium farmakokinetiky thiethylperazinu u člověka nebylo dosud provedeno.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Studie toxicity

Mutagenita

Thiethylperazin nevykázal mutagenní potenciál v testu bakteriální mutagenity s kmeny *Salmonella typhimurium* a *Escherichia coli.*

Kancerogenní potenciál

Kancerogenní potenciál thiethylperazinu nebyl hodnocen.

Reprodukční toxicita

U potkanů a králíků nebyl pozorován teratogenní potenciál nebo vývojová toxicita, ale studie jsou omezené. Ve vyšších dávkách, které byly toxické pro matku a významně převyšovaly klinickou dávku, u myší (50 mg/kg/den) a u potkanů (200mg/kg/den), byl hlášen vyšší výskyt rozštěpu patra. Není známa závažnost tohoto zjištění pro klinické použití thiethylperazinu během těhotenství u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

kyselina askorbová
sorbitol (E420)
disiřičitan sodný (E223)

voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Nedoporučuje se mísení roztoku přípravku Torecan s jinými injekčními roztoky vzhledem k fyzikální inkompatibilitě přípravku Torecan.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka, tvarovaná vložka z plastické hmoty, krabička
Velikost balení: 5 nebo 50 ampulek po 1 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. držitel rozhodnutí o REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

20/256/75-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 11. 1976
Datum posledního prodloužení registrace: 21. 11. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 7. 2020