

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Tisercin**

injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 1ml ampulka obsahuje levomepromazinum 25 mg (ve formě levomepromazini maleas 33,8 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok k intramuskulárnímu (i. m.) podání; intravenózní (i. v.) podání je možné pouze v kapaci infúzi po naředění (viz bod 4.2).

Popis přípravku: 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

U psychóz je úvodní dávka 25-50 mg denně podávaná rozděleně ve dvou dílčích dávkách. Je-li třeba, lze úvodní dávku zvýšit na 150-250 mg denně (podávaná rozděleně ve 2-3 dílčích dávkách). Po nástupu účinku je možné dávku snížit na dávku udržovací.

Parenterální podání je indikováno, jestliže není možná perorální léčba. Denní dávka je obvykle 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 kapací infúzi (50-100 mg přípravku Tisercin ve 250 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo roztoku glukózy).

#### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku,
- současné podávání s antihypertenzivy,
- hypersenzitivita na fenothiaziny,

- 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 (oběhová nedostatečnost),
- těžké poškození ledvin nebo jater,
- klinicky významná hypotenze,
- poruchy krvetvorby,
- porfyrie,
- kojení,
- přípravek je kontraindikován u dětí ve věku do 12 let.

#### **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 by mělo předcházet pečlivé vyhodnocení poměru rizika a přínosu (viz bod 4.6).

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

Vzhledem k riziku kumulace a toxicity vyžaduje podávání pacientům s renálním a/nebo jaterním poškozením 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 hypotenzii 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 dávek.

Po podání první dávky by měl pacient půl hodiny ležet z důvodu vyvarování se posturální hypotenzii. Pokud se po podání léku vyskytne závrať často, 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 pro VTE, měly by být před i během léčby Tisercinem tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

Místo aplikace injekce je nutné střídát, je-li to možné, 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 kongestivním 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 zvažení.

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: nauzea, zvracení, bolesti hlavy, třes, pocení, tachykardie, insomnie, neklid. S ohledem na tento jev je třeba přípravek vysazovat vždy postupně.

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.

Konzumaci alkoholických nápojů v průběhu léčby a rovněž po dobu přetrvávání účinků léku (4-5 dnů po ukončení podávání přípravku Tisercin) je třeba zakázat.

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 hypotenzi),
- jaterní funkce (zvláště u pacientů s existujícím jaterním onemocněním),
- krevní obraz s diferenciálním rozpočtem (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).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Vyvarovat se současného podávání:

- *S antihypertenzivy*, kvůli riziku těžké hypotenze.
- *S inhibitory MAO*, neboť účinky přípravku Tisercin mohou být prodlouženy a jeho nežádoucí účinky mohou být závažnější.

Opatrně kombinovat:

- *S přípravky s anticholinergními účinky* (tricyklická antidepresiva, H<sub>1</sub>-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.
- *S látkami tlumícími centrální nervový systém* (omamné látky, celková anestetika, anxiolytika, sedativa a hypnotika, trankvilizéry, tricyklická antidepresiva); zvýšené účinky na CNS.

- *S látkami stimulujícími centrální nervový systém* (např. deriváty amfetaminu); stimulační účinky jsou redukovány.
- *S levodopou*; její účinek je snížen.
- *S perorálními antidiabetiky*; jejich účinnost je snížena a může se vyskytnout hyperglykemie.
- *S látkami prodlužujícími 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.
- *S dilevalolem*; 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.
- *S přípravky s fotosenzitivními účinky*; fotosenzitivita se může zvýšit.
- *S alkoholem*; účinky tlumící centrální nervový systém se zesilují u obou látek a rovněž se zvyšuje pravděpodobnost výskytu extrapyramidových nežádoucích účinků.

#### Ostatní:

Současné podávání s *vitaminem C* snižuje nedostatek vitamínu spojený s léčbou přípravkem Tisercin.

### **4.6 Těhotenství a kojení**

#### *Těhotenství*

Bylo hlášeno několik případů kongenitálních malformací u dětí, jejichž matky byly léčeny fenothiaziny, kauzální souvislost s léčbou fenothiaziny však nebyla prokázána. Nicméně vzhledem k nedostatku údajů z kontrolovaných klinických studií by neměl být přípravek podáván v těhotenství bez předchozího pečlivého zhodnocení poměru rizika a přínosu terapie (podle FDA klasifikace patří levomepromazin do kategorie C z hlediska těhotenství).

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 by novorozenci měli 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.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Na počátku léčby, v období závislejícím 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**

Srdeční a cévní poruchy: nejvýznamnějším a nejčastějším nežádoucím účinkem je *posturální hypotenze* (s přidruženou slabostí, závratěmi a mdlobami). Také se mohou vyskytnout tachykardie, Adamsův-Stokesův syndrom, prodloužení QT intervalu (proarytmogenní účinek, arytmie typu „torsade de pointes“) (viz bod 4.3 a 4.4).

Případy žilního tromboembolismu, včetně případů plicní embolie a hluboké žilní trombózy, byly hlášeny v souvislosti s antipsychotiky. Frekvence neznámá.

Poruchy krve a lymfatického systému: pancytopenie, agranulocytóza, leukopenie, eozinofilie, trombocytopenie.

Poruchy nervového systému: dezorientace, konfuze, zrakové halucinace, zastřená řeč, extrapyramidové symptomy (dyskineze, dystonie, parkinsonismus, opistotonus, hyperreflexie), epileptické záchvaty, zvýšený nitrolební tlak, reaktivace psychotických symptomů, katatonie.

Endokrinní/metabolické poruchy: galaktorea, menstruační problémy, úbytek tělesné hmotnosti. U některých pacientů léčených fenothiaziny byl hlášen adenom hypofýzy, k průkazu kauzální souvislosti s léčbou jsou však třeba další studie.

Poruchy ledvin a močových cest: zbarvení moči, obtíže při močení, velmi vzácně poruchy děložních kontrakcí.

Gastrointestinální poruchy: sucho v ústech, abdominální dyskomfort, nauzea, zvracení, zácpa, poškození jater (ikterus, cholestáza).

Poruchy kůže a podkožní tkáně: fotosenzitivita, erytém, urtikaria, pigmentace, exfoliativní dermatitida.

Poruchy oka: depozita v čočce a rohovce, pigmentová retinopatie.

Poruchy imunitního systému: laryngeální edém, periferní edém, anafylaktoidní reakce, astma.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: hyperpyrexie, vitaminový deficit.

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

## **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 kreatinofosfokinázu (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 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). 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 hemoperfúze nejsou přínosné.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotikum, derivát fenothiazinu, fenothiaziny s postranním alifatickým 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 sensorických 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. Vzhledem k jeho schopnosti potencovat účinky analgetik lze přípravek podávat jako adjuvans při silné akutní a chronické bolesti. Maximální analgetický účinek se objevuje za 20-40 minut po intramuskulárním podání a trvá asi 4 hodiny.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Výsledky předklinických studií neodhalily žádné teratogenní účinky. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se embryotoxicity levomepromazinu.

U laboratorních potkanů, kterým byly podávány vysoké dávky levomepromazinu formou medikovaného krmiva, byla pozorována snížená fertilita.

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

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.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

10 ampulek po 1 ml, krabička.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní 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**

1970 / 23.12.2009

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

29.2.2012