

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Plegomazin 0,5 %**

injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule (5 ml) pro i. m. podání obsahuje chlorpromazini hydrochloridum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Popis přípravku: čirý bezbarvý roztok bez zápachu, 5ml ampule z bezbarvého skla.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

*V psychiatrii:* zvládání motorického a psychického neklidu. Plegomazin je neuroleptikum, které lze použít v následujících případech: schizofrenie, těžké poruchy chování, zvládání projevů manické fáze bipolární afektivní poruchy.

*V pediatrii:* zvládání excitace a/nebo zvracení.

*Jiné stavy:* podpůrná medikace při léčbě bolestí různého původu (neuralgie, neuritida, maligní nemoci, popáleniny), k léčbě akutní intermitentní porfyrie a adjuvans u tetanu.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Intramuskulární podání

Parenterální podání je odůvodněno, jestliže je nutný rychlý nástup účinku nebo stav pacienta nedovoluje perorální léčbu. Doporučená dávka je 1 ampulka (5 ml) intramuskulárně, hluboko do musculus gluteus. Jakmile je to možné, doporučuje se přechod na perorální lékovou formu.

Dospělí: průměrná denní dávka je třikrát denně 25 mg. U těžších psychiatrických onemocnění je denní dávka třikrát denně 100-200 mg.

Děti: průměrná denní dávka je třikrát až čtyřikrát 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 60 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla. Je třeba pacienty monitorovat pro riziko hypotenze. Maximální denní dávka u dětí ve věku 1-5 let by neměla přesáhnout 40 mg a u dětí ve věku 6-12 let 75 mg. U dětí do 1 roku je možné použít pouze při život ohrožujících stavech.

Starší pacienti: U těchto pacientů se doporučuje snížit velikost dávky na jednu třetinu až polovinu obvyklé denní dávky u dospělých.

Pacienti s poruchou renálních funkcí: u pacientů s mírným a středně závažným poškozením ledvin není nutná úprava dávkování.

Pacienti s poruchou jaterních funkcí: u těchto pacientů je třeba zvážit snížení dávky. Podání pacientům se závažným poškozením jater je však kontraindikováno.

### 4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku a jiné fenothiaziny nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku
- léčba inhibitory MAO (léčbu těmito látkami je třeba ukončit 3-6 týdnů před začátkem léčby chlorpromazinem)
- komatózní stavy v důsledku předávkování látkami tlumícími centrální nervovou soustavu (alkohol, celková anestetika, hypnotika)
- závažné poškození jater, cholestáza
- glaukom s uzavřeným úhlem
- klinicky významné srdeční poruchy (např. nedávný akutní infarkt myokardu, srdeční selhání, arytmie léčené antiarytmickými přípravky třídy IA a III)
- feochromocytom
- Parkinsonova choroba
- hemopoetické choroby
- těhotenství a kojení (viz bod 4.6)

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní opatrnost je nutná při současném podávání s látkami tlumícími centrální nervovou soustavu, inhibitory MAO a anticholergiky. Po ukončení léčby inhibitory MAO by měla být před zahájením léčby přípravkem Plegomazin vymezena přestávka 3-6 týdnů (viz bod 4.5).

Podávání přípravku pacientům s onemocněním ledvin a/nebo jater vyžaduje zvláštní opatrnost z důvodu rizika kumulace a toxicity.

Chlorpromazin může inhibovat kašlací reflex, což může v případě zvracení vést k aspiraci. Vzhledem k jeho centrálně tlumícím účinkům je nutná zvláštní opatrnost při podávání chlorpromazinu u chronické respirační nedostatečnosti, těžkého astmatu, akutní infekce dýchacích cest, zejména v dětském věku (1-12 let).

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.

Plegomazin není určen k léčbě poruch chování způsobených demencí.

Starší pacienti (zejména dementní) mají predispozici k posturální hypotenzi a jsou citlivější na sedativní a anticholinergní účinky fenothiazinů. Kromě toho jsou citlivější také na extrapyramidové nežádoucí účinky, a proto se v těchto případech doporučuje nízká zahajovací dávka a postupné zvýšení dávky.

Z důvodu vyvarování se ortostatickému kolapsu by měl být pacient po podání první dávky půl hodiny v klidu na lůžku. Pokud se po podání léku vyskytne závrať, doporučuje se po každém podání zajistit klid na lůžku.

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 Plegomazinem tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

Místo vpichu injekce by se mělo měnit, protože může dojít k lokálnímu podráždění a poškození tkáně.

Léčba pacientů s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze a starších pacientů se známým městnavým srdečním selháním, arytmií, vrozeným syndromem prodlouženého QT intervalu nebo nestabilním oběhem. V souvislosti s léčbou fenothiaziny byly hlášeny prodloužení QT intervalu,

arytmie a velmi vzácně arytmie typu torsade de pointes.

Neuroleptické fenothiaziny mohou vyvolat prodloužení QT intervalu, což zvyšuje riziko závažných ventrikulárních arytmii typu torsade de pointes, které mohou být fatální (náhlá smrt). Prodloužení QT je potencováno zejména při výskytu bradykardie, hypokalémie a vrozeného nebo získaného (např. vyvolaném drogami) prodloužení QT intervalu. Poměr rizika a přínosu by měl být dobře zvážen před zahájením léčby Plegomazinem. Jestliže to dovolí klinický stav, mělo by být lékařské a laboratorní vyšetření (např. biochemický stav a EKG) pro vyloučení možných rizikových faktorů (např. choroby srdce, metabolické abnormality jako je hypokalémie, hypokalcémie nebo hypomagnesémie, hladovění, alkoholismus, léčbu jinými přípravky, které prodlužují QT interval, prodloužení QT intervalu v rodinné anamnéze) provedeno před zahájením léčby Plegomazinem a v průběhu počáteční fáze léčby provedeno, nebo se považuje za nutné během léčby (viz body 4.4 a 4.8).

Při výskytu hypertermie v průběhu jakékoli antipsychotické léčby je nutné vždy vyloučit možnost neuroleptického maligního syndromu (NMS). NMS je potenciálně fatálním onemocněním charakterizovaným následujícími symptomy: svalová ztuhlost, hypertermie, konfúze, poruchy vegetativního nervového systému (kolísající tlak krve, tachykardie, arytmie, pocení), katatonie. Laboratorní nálezy: zvýšené hladiny kreatinin fosfokinázy (CPK), myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní renální insuficience. Všechny tyto symptomy indikují rozvoj NMS, a proto by při jejich výskytu měla být léčba přípravkem Plegomazin okamžitě ukončena a také při chybění manifestních klinických symptomů NMS, jestliže je však během léčby pozorována hypertermie neobjasněné etiologie. Pokud pacientův stav po uzdravení se z NMS indikuje další antipsychotickou léčbu, vyžaduje výběr medikace důkladné zvážení.

Dysfunkční symptomy byly hlášeny po náhlém vysazení vysokých nebo chronicky podávaných dávek fenothiazinu: nauzea, zvracení, bolest hlavy, tremor, pocení, tachykardie, insomnie, nervozita. Vzhledem k tomuto fenomenu by měl být přípravek vysazován vždy postupně.

Antiemetický účinek chlorpromazinu může skrýt symptomy některých chorob (např. ileu, mozkového nádoru, Reyova syndromu) nebo symptomů předávkování jinými léky.

Mnoho antipsychotik včetně chlorpromazinu také může snižovat práh pro epileptické křeče, a proto by u epileptiků měla být dávka stanovena individuální titrací za přísné klinické kontroly a kontroly EEG.

Podobně jako u jiných fenothiazinů byla po léčbě chlorpromazinem hlášena hepatotoxická reakce podobná cholestatickému ikteru. Závisí na individuální citlivosti pacienta a zcela ustoupí po přerušení léčby. Během dlouhodobého podávání jsou proto nutné pravidelné testy jaterní funkce.

U některých pacientů léčených fenothiazinem byly také hlášeny agranulocytosa a leukopenie, a proto se v průběhu chronické léčby doporučuje pravidelná kontrola krevního obrazu, přestože incidence je velmi nízká.

U dlouhodobé léčby vyššími dávkami chlorpromazinu může být nutná úprava dávky současně podávaného fenytoinu, perorálních antikoagulancií nebo perorálních antidiabetik (viz bod 4.5).

Nedoporučuje se současné podávání jiných neuroleptik.

Test na fenylketonurii dává v přítomnosti fenothiazinů falešně pozitivní výsledky.

Stejně tak jako u jiných fenothiazinů a léků snižujících křečový práh je zakázáno podávat současně chlorpromazin s metrizamidem. Léčba přípravkem Plegomazin by měla být přerušena 48 hodin před myelografií a neměla by být obnovena dříve než 24 hodiny po myelografií.

Přípravek obsahuje siřičitany a disiřičitany. Vzácně mohou způsobovat těžké alergické reakce a bronchospasmus.

Konzumace alkoholických nápojů by měla být zakázána v průběhu léčby a rovněž po dobu přetrvávání účinků přípravku.

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

*Nikdy nepodávat současně:*

- s inhibitory MAO (zvýšená centrální excitace)

- s metrizamidem

Nedoporučuje se podávat adrenalin u pacientů předávkovaných Plegomazinem.

*Opatrně kombinovat:*

- s benzodiazepiny, hypnotiky, analgetiky, anestetiky, parasympatolytiky, tricyklickými antidepresivy (chlorpromazin zesiluje jejich centrální sedativní účinky)
- s antihypertenzivy, diuretiky (zvýšené antihypertenzivní účinky)
- s chinidinem (zvýšená kardiodeprese)
- s fenytoinem (zvýšené hladiny fenytoinu v krvi)
- s propranololem (zvýšené hladiny obou látek v krvi)
- s perorálními antikoagulancii (jejich účinnost je zvýšená)
- s perorálními antidiabetiky (jejich účinnost může být změněna)
- s levodopou (snížená účinnost levodopy)
- s pentetrazolem (mohou se vyskytnout křeče)
- s antacidy a lithiem (mohou ovlivnit absorpci chlorpromazinu)

*Vyvarovat se současného podávání:*

- s antihypertenzivy působícími prostřednictvím deplece katecholaminů (snížený antihypertenzivní účinek).
- s přípravky, které prodlužují QT interval. Jestliže jsou neuroleptika užívána současně s přípravky prodlužujícími QT interval, počítaje v to některá antiarytmika, antidepresiva, jiná antipsychotika a přípravky způsobující nerovnováhu elektrolytů (např. diuretika), je zde zvýšené riziko arytmie (viz body 4.4 a 4.8).

Konzumace alkoholických nápojů by měla být zakázána v průběhu léčby a rovněž po dobu přetrvávání účinků přípravku.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

##### *a) Předklinické údaje*

U hlodavců chlorpromazin zvyšoval perinatální úmrtnost a měl potenciálně embryotoxické účinky. Rovněž bylo prokázáno, že se vylučuje do mateřského mléka.

Potomstvo hlodavců, kterým byl podáván chlorpromazin, mělo nižší výkony v různých testech. Možnost postupujícího neurologického poškození nelze vyloučit.

##### *b) Humánní údaje*

###### *Těhotenství*

Bezpečnost použití chlorpromazinu v těhotenství nebyla studována. V několika případech byly u dětí matek léčených fenothiazinem hlášeny deletrvající ikterus, extrapyramidové symptomy, hyperreflexie nebo hyporeflexie. Použití přípravku v těhotenství se nedoporučuje, pokud nepřeváží prospěch nad možnými riziky.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně chlorpromazinu), 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*

Chlorpromazin je vylučován do mateřského mléka, a proto je třeba se jeho použití během období kojení vyvarovat nebo by mělo být kojení v průběhu léčby přerušeno.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluhování strojů by mělo být zakázáno jak po jednorázovém, tak v průběhu dlouhodobého použití přípravku.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Poruchy krve a lymfatického systému: granulocytosa, leukopenie, hemolytická anémie, leukocytosa

Poruchy imunitního systému: alergické reakce (anafylaxe, angioneurotický edém, astmatický záchvat, kopřivka)

Endokrinní poruchy: diabetes mellitus, amenorea, gynekomastie, galaktorea, hirsutismus

Psychické poruchy: deprese, ospalost

Poruchy nervového systému: extrapyramidové symptomy (parkinsonské symptomy ustupující po vysazení přípravku Plegomazin nebo po podání antiparkinsonik: dystonie, akatize, tardivní dyskineza u dlouhodobého podávání)

Poruchy oka: pigmentová depozita, zákal čočky a rohovky, mydriáza

Srdeční poruchy: změny na EKG s prodloužením QT intervalu, ventrikulární arytmie, torsade de pointes (viz bod 4.4), tachykardie

Cévní poruchy: posturální hypotenze, mírná hypotenze

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

Gastrointestinální poruchy: sucho v ústech, dlouhodobé použití: zácpa, megakolon

Poruchy jater a žlučových cest: cholestatický ikterus (na dávce nezávislý, reverzibilní), jaterní poškození

Poruchy kůže a podkožní tkáně: fotosenzitivita, purpurová pigmentace u dlouhodobého použití vysokých dávek, bledost

Poruchy ledvin a močových cest: obtíže s močením, bezbarvá moč

Poruchy reprodukčního systému a prsů: velmi vzácně poruchy kontrakce uteru

Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím: syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6.) - četnost není známa

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4), slabost, hypotermie

#### 4.9 Předávkování

Symptomy předávkování: nejdůležitějšími symptomy jsou tonicko-klonické křeče, hypotenze, útlum centrální nervové soustavy, který může progredovat do komatu. Dalšími znaky jsou změny EKG, ventrikulární arytmie nebo hypotermie.

Léčba předávkování: neexistuje specifické antidotum. Léčba je symptomatická a podpůrná. K léčbě těžké hypotenze se doporučují plazmaexpandery.

Kromě toho se doporučují monitorování vitálních funkcí a podpůrná léčba odpovídající výsledkům monitorování. Epileptické záchvaty lze léčit diazepamem, arytmie antiarytmiky.

Nedoporučuje se podávat adrenalin u pacientů předávkovaných Plegomazinem.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotika, neuroleptika; fenothiaziny s alifatickým postranním řetězcem

ATC kód: N05AA01

Chlorpromazin, látka patřící do skupiny fenothiazinů, byl úplně prvním objeveným antipsychotikem, nicméně informace o mechanismu jeho účinku jsou velmi omezené. Kromě vazby na dopaminové receptory má chlorpromazin významný antiadrenergní a mírný periferní anticholinergní účinek, mírné ganglia blokující antihistaminové a antiserotoninergní účinky. Proto, podobně jako u jiných fenothiazinů, vykazuje chlorpromazin také četné farmakologické účinky: má účinky sympatolytické, parasympatolytické, trankvilizační, centrální (narkotické, analgetické, myorelaxační), myorelaxaci potencující, hypotermické, antihistaminové, antiserotoninergní, antiemetické, nikotinolytické, antagonistické vůči dopaminu, lokálně anestetické, antihypertenzivní a spasmolytické.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Chlorpromazin je rychle a většinou zcela absorbován z gastrointestinálního traktu. Látka podléhá intenzivnímu "first-pass" metabolismu, je tu však v tomto ohledu velká interindividuální variabilita. Chlorpromazin je silným induktorem enzymů, zrychluje i svůj vlastní metabolismus. Dosud bylo popsáno celkem 168 farmakologicky aktivních a inaktivních metabolitů chlorpromazinu. Jeho vazba na bílkoviny krevní plazmy činí 90-99 %. Koncentrace chlorpromazinu v mozku jsou vyšší než koncentrace v plazmě.

Biologická dostupnost je přibližně 32 % (10-70 %) s vysokou interindividuální variabilitou. Chlorpromazin je v organismu téměř kompletně metabolizován, pouze asi 1 % podané dávky je eliminováno jako nezměněná složka močí a 5-6 % stolicí.

Eliminační poločas chlorpromazinu je 6-8 hodin.

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

*Kancerogenita, mutagenita, teratogenita*

V experimentech se zvířaty redukovaly vysoké dávky fenothiazinů spermatogenezi. Existuje podezření, že zvýšené hladiny prolaktinu v séru působí jako predisponující faktor karcinomu mléčné žlázy. Chronické podávání fenothiazinu zvyšovalo incidenci karcinomu mléčné žlázy u hlodavců.

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Disiřičitan draselný,

siřičitan sodný,

hydrogenuhlíčitan sodný,

hydrochinon,

chlorid sodný,

voda na injekci.

## **6.2 Inkompatibility**

Alkalické prostředí, soli těžkých kovů.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

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

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

Odlamovací ampulky z bezbarvého skla, tvarovaná plastická folie; krabička.

Velikost balení: 10 ampulek (25 mg/5 ml).

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

EGIS PHARMACEUTICALS PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
MAĎARSKO

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

68/028/71-S/C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

4.5.1971 / 2.12.2009

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

25.4.2012