

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Plegomazin 25 mg/5 ml
injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule (5 ml) obsahuje chlorpromazini hydrochloridum 25 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: disiřičitan draselný a siřičitan sodný

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Popis přípravku: čirý bezbarvý roztok bez zápachu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zvládání motorického a psychického neklidu u dospělých v následujících případech: schizofrenie, těžké poruchy chování, zvládání projevů manické fáze bipolární afektivní poruchy.

Podpurná medikace při léčbě bolestí různého původu u dospělých (neuralgie, neuritida, maligní nemoci, popáleniny), k léčbě akutní intermitentní porfyrie a adjuvans u tetanu.

Zvládání excitace a/nebo zvracení u dětí.

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/m² 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 mírnou a středně těžkou poruchou funkce ledvin

není nutná úprava dávkování.

Pacienti s poruchou jaterních funkcí: u těchto pacientů je třeba zvážit snížení dávky.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku a jiné fenothiaziny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- riziko glaukomu s uzavřeným úhlem
- riziko retence moči způsobené uretroprostatickými poruchami
- agranulocytóza v anamnéze
- dopaminergní přípravky kromě antiparkinsonik (viz bod 4.5)
- kojení (viz bod 4.6)
- užívání citalopramu a escitalopramu

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všichni pacienti musí být poučeni, že pokud se u nich objeví horečka, bolest v krku nebo jakékoliv jiné infekce, měli by okamžitě informovat svého lékaře a podstoupit kompletní krevní obraz. Léčba bude přerušena, pokud se v uvedeném případě projeví výrazné změny (hyperleukocytosa, granulocytopenie).

Neuroleptický maligní syndrom: Při výskytu nevysvětlitelné horečky je nutno ukončit léčbu, neboť se může jednat o příznak neuroleptického maligního syndromu (bledost, hypertermie, autonomní nestabilita). Známky autonomní nestability, jako pocení a nepravidelný krevní tlak, mohou předcházet vzniku hypertermie a sloužit jako včasné varovné signály. Přestože tento s neuroleptiky související účinek může být idiosynkratického původu, dehydratace a organické onemocnění mozku jsou predisponujícími faktory.

Neuroleptické fenothiaziny mohou potencovat prodloužení QT intervalu, což zvyšuje riziko závažných ventrikulárních arytmií 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 léky) prodloužení QT intervalu. Poměr rizika a přínosu by měl být dobře zvážen před zahájením léčby přípravkem Plegomazin. 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 hypomagnezémie, hladovění, alkoholismus, léčba jinými přípravky, které prodlužují QT interval, prodloužení QT intervalu v rodinné anamnéze) provedeno před zahájením léčby neuroleptiky a pokud se považuje za nutné, i během léčby (viz bod 4.8).

Pokud je to klinicky možné, měla by být před podáním zajištěna absence faktorů podporujících nástup komorových arytmií:

- bradykardie méně než 55 tepů za minutu;
- hypokalémie;
- vrozené prodloužení QT intervalu;
- pokračující léčba jakýmkoliv léky, které by mohly vyvolat výraznou bradykardii (<55 tepů za minutu), hypokalcémií, snížení intrakardiálního vedení nebo prodloužení QT intervalu (viz bod 4.5).

S výjimkou nouzových situací se doporučuje, aby počáteční hodnocení pacientů, kteří dostávali neuroleptika, obsahovala EKG.

S výjimkou mimořádných okolností nesmí být tento lék podáván pacientům s Parkinsonovou chorobou.

Současné užívání chlorpromazinu s lithiem, dalšími léky prodlužujícími QT interval a

dopaminergními antiparkinsoniky se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Nástup paralytického ileu, potenciálně indikovaného nadýmáním a bolestí břicha, musí být považován za mimořádnou událost (viz bod 4.8).

U antipsychotik byly hlášeny případy žilního tromboembolismu, někdy fatální. Proto by měl být Plegomazin používán s opatrností u pacientů s rizikovými faktory pro tromboembolismus (viz bod 4.8).

Cévní mozková příhoda: v randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích u starších pacientů s demencí léčených určitými atypickými antipsychotiky bylo pozorováno přibližně trojnásobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus tohoto zvýšeného rizika není znám. Zvýšené riziko nemůže být vyloučeno u jiných antipsychotik nebo jiné populace pacientů. Plegomazin má být používán s opatrností u pacientů s rizikovými faktory pro cévní mozkovou příhodu.

Zvýšená mortalita u starších pacientů s demencí

Starší pacienti s demencí léčení antipsychotiky jsou vystaveni zvýšenému riziku úmrtí. Analýzy sedmnácti placebem kontrolovaných studií (v trvání 10 týdnů), většinou u pacientů užívajících atypická antipsychotika, ukázaly, že riziko úmrtí u pacientů léčených léky bylo 1,6 až 1,7krát vyšší než riziko úmrtí u pacientů užívajících placebo. V průběhu typické 10týdenní kontrolované studie byla úmrtnost u pacientů léčených léky okolo 4,5 % ve srovnání s počtem okolo 2,6 % ve skupině s placebem. Ačkoliv příčiny úmrtí v klinických studiích s atypickými antipsychotiky byly různé, většina úmrtí byla buď původu kardiovaskulárního (například srdeční selhání, náhlá smrt) nebo infekčního (např. pneumonie). Observační studie naznačují, že podobně jako u atypických antipsychotik, může zvyšovat mortalitu i léčba konvenčními antipsychotiky. Není jasné, v jakém rozsahu lze zjištění zvýšené úmrtnosti v observačních studiích přičíst antipsychotickým lékům oproti některým charakteristikám těchto pacientů.

Plegomazin není určen k léčbě poruch chování způsobených demencí.

U pacientů léčených přípravkem Plegomazin byla hlášena hyperglykémie nebo nesnášenlivost glukosy. Pacienti s diagnózou diabetes mellitus nebo s rizikovými faktory pro rozvoj diabetu, které jsou vyvolány užíváním přípravku Plegomazin, by měli v průběhu léčby podstoupit odpovídající glykemické kontroly (viz bod 4.8).

- Následující populace musí být po podání chlorpromazinu pečlivě sledována:
 - epileptici, protože chlorpromazin může snižovat křečový práh. Léčba musí být přerušena, pokud se vyskytnou záchvaty.
 - starší pacienti se zvýšenou náchylností k ortostatické hypotenzi, sedaci a extrapyramidovým účinkům; chronická zácpa (riziko paralytického ileu) a potenciálně hypertrofie prostaty.
 - pacienti s určitými formami kardiovaskulárního onemocnění, protože tato třída léků má podobné účinky jako chinidin a může vyvolat tachykardii a hypotenzi.
 - pacienti s těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin z důvodu rizika akumulace.
- Dlouhodobě léčení pacienti měli mít pravidelné oční a hematologické vyšetření.
- Po celou dobu léčby se pacientům důrazně nedoporučuje konzumovat alkohol a léky obsahující alkohol (viz bod 4.5).
- Vzhledem k riziku hypotenze by měli být pacienti poučeni, aby zůstali ležet nejméně půl hodiny po podání injekce.
- Riziko alergické reakce včetně anafylaktické reakce a bronchospasmu vzhledem k obsahu disičitanu draselného a siřičitanu sodného v přípravku.
- Vzhledem k potenciálnímu vlivu na kognitivní funkce by v případě pravidelného nebo opakovaného podávání chlorpromazinu měly děti podstoupit roční klinické vyšetření pro hodnocení schopnosti učení. V závislosti na klinickém stavu dítěte by měla být dávka pravidelně upravována.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace

Dopaminergika (chinagolid, kabergolin), kromě dopaminergních antiparkinsonik, jsou kontraindikována (viz bod 4.3): vzájemný antagonismus dopaminergik a neuroleptik.

Citalopram a escitalopram jsou kontraindikovány.

Nedoporučené kombinace

Dopaminergní antiparkinsonika (amantadin, bromokriptin, kabergolin, levodopa, lisurid, pergolid, piribedil, ropinirol) se nedoporučují: vzájemný antagonismus antiparkinsonik a neuroleptik (viz bod 4.4). Neuroleptiky navozený extrapyramidový syndrom by měl být spíše léčen anticholinergiky, než dopaminergními antiparkinsoniky (dopaminergní receptory jsou blokovány neuroleptiky).

Levodopa: reciproční antagonismus levodopy a neuroleptik. U pacientů s Parkinsonovou chorobou se doporučuje používat minimální dávky jednotlivých léků.

Léky prodlužující QT interval: pokud se neuroleptika používají spolu s léky, které prodlužují QT interval (včetně určitých antiarytmik, jiných antipsychotik včetně sultopridu) a léků způsobujících nerovnováhu elektrolytů, je zde zvýšené riziko arytmií (viz bod 4.4).

Alkohol: alkohol zesiluje sedativní účinek neuroleptik. Změny v bdělosti mohou být nebezpečné při řízení nebo obsluze strojů. Je třeba se vyhnout alkoholickým nápojům a lékům obsahujícím alkohol (viz bod 4.4).

Lithium (vysoké dávky neuroleptik): současné užívání může způsobit syndrom zmatenosti, hypertonii a hyperreflexii, někdy s rychlým nárůstem koncentrací lithia v séru (viz bod 4.4).

Kombinace vyžadující opatrnost

Antidiabetika: Současné podávání vysokých dávek chlorpromazinu (100 mg/den) a antidiabetik může vést ke zvýšení hladiny cukru v krvi (snížení uvolňování inzulínu). Je třeba upozornit pacienta a doporučit zvýšení vlastní kontroly hodnot v krvi a moči. Pokud je to nutné, upravte dávkování antidiabetik v průběhu a po ukončení neuroleptické léčby.

Lokální gastrointestinální látky (soli, oxidy a hydroxidy hořčíku, hliníku a vápníku): snížená gastrointestinální absorpce fenothiazinového neuroleptika. Nepodávejte fenothiazinová neuroleptika současně s lokálními gastrointestinálními látkami (pokud je to možné, podávejte je více než 2 hodiny od sebe).

Kombinace, které je třeba brát v úvahu

Antihypertenziva: zesílení antihypertenzního účinku a riziko ortostatické hypotenze (aditivní účinek).

Atropin a jiné deriváty atropinu: imipraminová antidepresiva, antagonisté histaminu na H1-receptorech, anticholinergní antiparkinsonské přípravky, atropinová spasmolytika, disopyramid: nahromadění atropinu spojené s nežádoucími účinky, jako je retence moči, zácpa a sucho v ústech.

Jiné látky tlumící CNS: deriváty morfinu (analgetika, antitusika a substituční léčba), barbituráty, benzodiazepiny, anxiolytika jiná než benzodiazepiny, hypnotika, sedativní antidepresiva, antagonisté histaminu na H1-receptorech, centrální antihypertenziva zvýšila centrální útlum. Změny v bdělosti jsou nebezpečné pro řízení nebo obsluhování strojů.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost použití chlorpromazinu v těhotenství nebyla studována. Použití přípravku v těhotenství se

nedoporučuje, pokud nepřeváží prospěch nad možnými riziky.

Podávání velké dávky chlorpromazinu během těhotenství neodhalilo žádný teratogenní účinek.

Doporučuje se udržovat adekvátní duševní rovnováhu matek během těhotenství, aby se zabránilo dekompenzaci. Je-li k udržení této rovnováhy nutná léčba, měla by být zahájena nebo udržována v účinné dávce po celou dobu těhotenství.

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.

Fertilita

U samic léčených chlorpromazinem byl pozorován pokles fertility. Pro posouzení fertility u samců nejsou dostatečné údaje.

U žen může chlorpromazin z důvodu interakce s receptory dopaminu způsobit hyperprolaktinémii, která může být spojená s poruchou fertility (viz bod 4.8). U mužů jsou nedostatečné údaje o důsledcích hyperprolaktinémie na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti by měli být upozorněni na ospalost během prvních dnů léčby a poučení, aby neřídili ani neobsluhovali stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány následujícím způsobem:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$).

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

| Třídy orgánových systémů | Velmi časté | | Není známo (z dostupných údajů nelze určit) |
|-------------------------------------|---------------------------|---|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému | | | Agranulocytóza Leukopenie |
| Poruchy imunitního systému | | | Systémový lupus erythematodes Pozitivní antinukleární protilátky ¹ |
| Endokrinní poruchy | | Hyperprolaktinémie Amenorea | Galaktorea Gynekomastie Erekttilní dysfunkce Porucha sexuálního vzrušení u žen |
| Poruchy metabolismu a výživy | Zvýšení tělesné hmotnosti | Porucha glukosové tolerance (viz bod 4.4) | Hyperglykémie (viz bod 4.4) Hypertriglyceridémie |

| | | | |
|--------------------------------|--|---|---|
| | | | Hyponatrémie Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu |
| Psychiatrické poruchy | | Úzkost | Letargie |
| Poruchy nervového systému | Sedace ² Dyskineze Tardivní dyskineze ³ Extrapyramidové poruchy Akatizie | Hypertonie Křeče | Torticolis Okulogyrická krize Trismus Akineze Hyperkineze Neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.4) |
| Poruchy oka | | | Poruchy akomodace Depozita v oku ⁴ |
| Srdeční poruchy | | Prodloužení intervalu QT, (viz bod 4.4) | Komorová arytmie Komorová tachykardie Komorová fibrilace, Torsade de pointes Srdeční zástava Náhlá smrt/náhlá srdeční smrt (s možnými příčinami srdečního původu, jakož i případy nevysvětlitelné náhlé smrti u pacientů léčených neuroleptickými fenothiaziny), (viz bod 4.4) |
| Cévní poruchy | Ortostatická hypotenze | | Žilní embolie Plicní embolie (někdy fatální) Hluboká žilní trombóza (viz bod 4.4) |
| Gastrointestinální poruchy | Sucho v ústech Zácpa (viz bod 4.4) | | Ischemická kolitida Paralytický ileus (viz bod 4.4) Perforace střev (někdy fatální) Gastrointestinální nekróza (někdy fatální) Nekrotizující kolitida (někdy fatální) Střevní obstrukce |
| Poruchy jater a žlučových cest | | | Cholestatická žloutenka Poškození jater Cholestatická poškození jater Kombinované poškození jater |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | | | Alergická dermatitida Angioedém Kopřivka Fotosenzitivní reakce |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | Retence moči (spojeno s anticholinergními účinky) |
| Stavy spojené | | | Abstinenční syndrom |

| | | | |
|---|--|--|-----------------------------------|
| s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím | | | novorozence (viz bod 4.6) |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | | Priapismus |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | | Porucha termoregulace Insomnie |

¹mohou být vidět bez známek klinického onemocnění

²zejména na počátku léčby

³zvláště během dlouhodobé léčby; může se objevit po vysazení neuroleptik a vymizí po znovuzavedení léčby, nebo po zvýšení dávky.

⁴v předním segmentu oka způsobené akumulací léku, ale obvykle bez jakéhokoliv vlivu na vidění

Obsahuje disiřičitan draselný a siřičitan sodný, který u osob citlivých na tyto látky, může vzácně způsobit alergické reakce, včetně anafylaktických symptomů a bronchospasmu.

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

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

Léčba předávkování: symptomatická léčba s průběžným sledováním respiračních a srdečních funkcí (riziko prodloužení QT intervalu), dokud se pacientův stav nezlepší.

Neexistuje specifické antidotum. 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.

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 blokuující 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, antihypertenzní 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 moči 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,
hydrogenuhličitan 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. Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky (5 ml) z bezbarvého skla se zelenomodrými kódovými proužky a bílými odlamovacími kroužky, tvarovaná plastická folie; krabička.
Velikost balení: 10 ampulek (2 x 5 ampulek).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý 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

Datum první registrace: 4. května 1971
Datum posledního prodloužení registrace: 20.5.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

20.5.2015