

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Stemetil 5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Proklooriperatsiinimaleaatti 5 mg/tab.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valmisteen kuvaus:

Valkoinen tai vaaleahko, pyöreä, Ø 6,4 mm, kaksoiskupera, päällä merkintä STEMETIL 5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Migreeni, huimaus, Ménièren oireyhtymä, pahoinvointi, oksentelu ja psykosomaattiset häiriöt. Skitsofrenian eri muodot.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset: Pahoinvoinnin, oksentelun ja huimauksen ehkäisyssä ja hoidossa sekä migreenikohtausten ehkäisyssä ja psykosomaattisissa tiloissa 5–10 mg kolmasti päivässä. Äkillisessä migreenikohtauksessa 25 mg.

Psykiatrisissa häiriötiloissa: Annostus on yksilöllinen. Keskimääräinen annostus on 10–25 mg kolmasti päivässä.

Lasten annostus kaikissa indikaatioissa: 1–5-vuotiaat 2,5 mg kahdesti päivässä; 6–12-vuotiaat 5 mg 2–3 kertaa päivässä; 12–16-vuotiaat alempi aikuisille suositeltu annos.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille fentiatsiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Keskushermostoa lamaavien aineiden yliannostus ja kooma.
Maksan ja munuaisten vajaatoiminta.
Raskaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Stemetil-tablettien käyttöä pitää välttää maksan ja munuaisten vajaatoimintaa, epilepsiaa, Parkinsonin tautia, kilpirauhasen vajaatoimintaa, feokromosytoomaa, myastenia gravista ja eturauhasen liikakasvua sairastavilla potilailla. Sen käyttöä pitää välttää myös ahdaskulmaglaukoomaa sairastavilla potilailla. Stemetil-tabletteja on käytettävä varoen iäkkäille potilaille, erityisesti hyvin kuuman tai kylmän sään aikana (hyper- tai hypotermian vaara).

Iäkkäät potilaat ovat erityisen herkkiä proklooriperatsiinin käyttöön liittyvälle ortostaattiselle hypotensiolle. Stemetil-tabletteja on annettava varoen iäkkäille potilaille, jotka ovat herkkiä keskushermostoon vaikuttaville lääkkeille. Lääkkeestä johtuvan parkinsonismin riski lisääntyy

iäkkäillä potilailla, erikoisesti pitkäaikaikäisen yhteydessä. Varovaisuutta on noudatettava siinä, ettei Stemetil-tablettien aiheuttamia haittavaikutuksia, esim. ortostaattista hypotensiota, sekoiteta perussairaudesta johtuviin oireisiin.

Fentiatsiini-ryhmän neuroleptit saattavat pidentää QT-aikaa annosriippuvaisesti. Kääntyvien kärkien takykardia -tapauksia ja äkkikuolemia on ilmoitettu (ks. myös kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden suvussa esiintyy pitkä QT -oireyhtymää tai joilla on sydänsairaus, kuten merkittävä bradykardia tai muu samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. myös kohta 4.5). Elektrolyyttihäiriöt (hypokalemia ja hypomagnesemia) lisäävät pahanlaatuisten rytmihäiriöiden vaaraa ja ne on korjattava ennen fentiatsiinihoidon aloitusta ja myös hoidon aikana (ks. myös kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9). Muiden psykoosilääkkeiden samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Jos proklooriperatsiinin pediatriinen käyttö katsotaan välttämättömäksi, on siinä noudatettava erityistä varovaisuutta dystonisten reaktioiden ja ekstrapyramidaalioireiden mahdollisuuden vuoksi. Jos lapsipotilaalla on aiemmin esiintynyt näitä oireita proklooriperatsiinin käytön yhteydessä, on sen käyttö vasta-aiheista.

Aivohalvaus:

Randomisoitujen, lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten mukaan aivoverenkiertohäiriöiden vaara suurenee kolminkertaiseksi niillä iäkkäillä dementiapotilailla, joita hoidetaan epätyypillisillä psykoosilääkkeillä. Tämän riskin mekanismia ei tiedetä. Lisääntynyttä riskiä ei voida poissulkea muidenkaan psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä tai muilla potilasryhmillä. Proklooriperatsiinia on käytettävä varoen niille potilaille, joilla on aivohalvauksen riski.

Lisääntynyt kuolleisuus iäkkäillä dementiaa sairastavilla henkilöillä:

Tulokset kahdesta suuresta seurantalutkimuksesta osoittivat, että antipsykooteilla hoidettavilla iäkkäillä, dementiaa sairastavilla henkilöillä on hieman kohonnut kuolleisuusriski verrattuna niihin, joita ei hoideta. Tiedot eivät ole riittäviä riskin suuruuden tarkkaan arviointiin, ja syy kohonneeseen riskiin on tuntematon.

Stemetil-valmistetta ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

Laskimoveritulppa:

Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla usein on hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen Stemetil-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet suoritettava.

Hyperglykemiaa tai glukoosin sietokyvyn heikkenemistä on raportoitu potilailla, joita on hoidettu psykoosin hoitoon käytettävillä fentiatsiineilla. Säännöllistä glukoosin seurantaa hoidon aikana suositellaan potilaille, joille aloitetaan Stemetil-hoito ja joilla on diabetes tai diabetesriskitekijöitä (ks. kohta 4.8).

Yliherkkyysoireet:

Stemetil-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu yliherkkyysoireita, kuten anafylaksia, nokkosihottumaa ja angioedeemaa. Allergisen reaktion yhteydessä Stemetil-hoito on lopetettava ja sopiva oireenmukainen hoito on aloitettava (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Alkoholi, unilääkkeet ja muut rauhoittavat lääkkeet saattavat additiivisesti tehostaa neuroleptien keskushermostoa lamaavaa vaikutusta, joka voi johtaa hengityslamaan.

Varovaisuutta on noudatettava, kun käytössä on muu samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään pidentävän QT-aikaa, kuten luokkien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, moksifloksasiini, erytromysiini, metadoni, meflokiini, sertindoli, trisykliset masennuslääkkeet, litium ja sisapridi. Samanaikainen lääkitys lääkkeillä, jotka saattavat aiheuttaa elektrolyyttihäiriöitä, kuten tiatsididiureetit (hypokalemia), edellyttää seerumin

elektrolyyttitasapainon tarkkaa seuranta (ks. myös kohta 4.4).

Neuroleptit voivat voimistaa useimpien verenpainelääkkeiden, erityisesti alfasalpaajien, verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Koska proklooriperatsiini todennäköisesti metaboloituu CYP2D6-entsyymin välityksellä, voivat proklooriperatsiini ja samaa metaboliareittiä käyttävät lääkkeet häiritä toistensa metaboliaa, jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti.

Fentiatsiinit ovat voimakkaita CYP2D6-entsyymin inhibiittoreita. Farmakokineettinen yhteisvaikutus on siten mahdollinen fentiatsiinin ja CYP2D6-entsyymin substraattien välillä. Amitriptyliinin/amitriptyliinioksidin (CYP2D6:n substraatteja) pitoisuudet plasmassa voivat kohota, kun niitä käytetään yhdessä fentiatsiinin kanssa. Potilaita on seurattava mahdollisten amitriptyliinin/amitriptyliinioksidin annosriippuvaisten haittavaikutusten varalta.

Antikolinergiset lääkkeet saattavat heikentää neuroleptien antipsykoottista vaikutusta ja toisaalta tehostaa neuroleptien omaa antikolinergista vaikutusta johtaen esimerkiksi ummetukseen ja lämpöhalvaukseen.

Fentiatsiineuroleptit voivat kumota joidenkin lääkeaineiden vaikutuksia. Tällaisia ovat levodopa, klonidiini ja adrenaliini. Suuret neuroleptiannokset voivat myös heikentää diabeteslääkkeiden tehoa, joiden annosta voidaan joutua suurentamaan.

Neuroleptien imeytymistä voivat häiritä esimerkiksi antasidit, parkinsonismilääkkeet ja litium. Lukuisten lääkeaineiden, kuten propranololin ja fenobarbitaalin, pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua tai pienentyä neuroleptejä saavilla potilailla. Tällä ei ole kuitenkaan kliinistä merkitystä.

Desferrioksamiinin ja proklooriperatsiinin samanaikaisen käytön on havaittu aiheuttavan ohimenevää metabolista enkefalopatiaa, jolle on luonteenomaista 48–72 tuntia kestävä tajuttomuus.

4.6 HedeImällisyys, raskaus ja imetys

Riittäviä tietoja Stemetil-tablettien turvallisuudesta raskauden aikana ei ole. Stemetil-valmisteen käyttöä raskauden aikana voidaan suositella vain, kun lääkäri arvioi käytön välttämättömäksi huolellisen hyöty-haitta-arvion jälkeen.

Psykoosilääkkeille (myös Stemetil) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voivat vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Myös seuraavia haittoja on raportoitu (markkinoille tulon jälkeen) vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet fentiatsiineille viimeisen raskauskolmanneksen aikana: bradykardia, takykardia, mekoniumileus, viivästynyt mekoniumin eli ensiulosteen tulo ja vatsan turvotus.

Fentiatsiinit voivat erittyä äidinmaitoon, ja siksi imettämistä on syytä välttää hoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita tulee varoittaa hoidon alkuvaiheessa ilmenevästä väsymyksestä ja uneliaisuudesta sekä silmään kohdistuvista antikolinergisistä vaikutuksista (akkommodaatiohäiriöt, mydriaasi), mitkä saattavat vaikuttaa reaktiokykyyn. Tästä syystä potilaiden pitää välttää autolla ajoa ja tarkkuutta vaativien koneiden käyttöä, jos reaktiokyvyn heikkenemistä havaitaan.

4.8 Haittavaikutukset

Useimmat haittavaikutukset johtuvat proklooriperatsiinin farmakologisista vaikutuksista. Haittavaikutusten esiintymistiheys vaihtelee annostasosta, hoitoajan pituudesta ja käyttöalueesta

riippuen.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Esiintymistiheydet:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Agranulosytoosi	
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyysoireet, kuten angioedeema ja urtikaria Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitus	Painonnousu (pitkäaikaishoito)			Hyperglykemiaa tai glukoosintoleranssia on raportoitu psykoosin hoitoon käytettävillä fentiatsineilla (ks. kohta 4.4). Hyponatremia, antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö
Hermosto	Tardiivi dyskinesia (pitkäaikaishoito)	Parkinsonismi, akatisia	Maligni neuroleptisyndrooma, akuutti dystonia	Kouristuskyvyn aleneminen ³ , kouristukset
Silmät		Akkommodaatiohäiriöt	Mykiön ja sarveiskalvon samentumat (suuriannos/pitkäaikaishoito)	
Sydän	Verenpaineen lasku, takykardia			QT-ajan pidentyminen ¹ Äkkikuolema (mahdollisesti sydänperäinen) ²
Ruoansulatuselimestö	Suun kuivuminen (pitkäaikais-hoidossa voi aiheuttaa hammas- ja limakalvo-vaurioita)	Ummetus, suolen lamaantuminen		

Maksa ja sappi			Kolestaattinen hepatiitti, johon liittyy keltaisuutta	Muutokset maksan toimintaa osoittavissa laboratorioarvoissa, maksaentsyymi-arvojen nousu
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma, nokkosihottuma, herkkyys auringonvalolle			
Munuaiset ja virtsatie		Virtsaretentio		
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat				Vastasyntyneen lääkeainevieroitus-oireyhtymä (ks. kohta 4.6)
Sukupuolielimet ja rinnat		Gynekomastia, galaktorea		
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys, pahoinvointi		Anafylaktinen sokki	

¹⁾ Fentiatsiinit, mukaan lukien proklooriperatsiini, saattavat pidentää QT-aikaa annosriippuvaisesti ja lisätä kammiotakykardian, kuten kääntyvien kärkien takykardian ja kammiotakykardian, vaaraa, mikä voi johtaa kammiövärinään ja sydänpysähdykseen.

²⁾ Äkkikuolemia, jotka ovat mahdollisesti olleet sydänperäisiä, kuten myös odottamattomia, selittämättömiä kuolemia, on raportoitu antipsykoottisten fentiatsiinien käytön aikana. Näitä haittavaikutuksia ilmaantuu todennäköisemmin käytettäessä suuria annoksia tai hoidettaessa potilaita, joilla on muita altistavia tekijöitä (ks. myös kohta 4.4).

³⁾ Fentiatsiinien on raportoitu voivan aiheuttaa kouristuskyvyn alenemista tähän herkillä potilailla (tavanomainen neuroleptien aiheuttama haittavaikutus).

Antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu ilmenneen laskimotukoksia, keuhkoemboliaa ja syviä laskimotukoksia – näiden yleisyys on tuntematon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Oireet:

Fentiatsiinien yliannos voi aiheuttaa uupumuksesta koomaan etenevän keskushermostolaman. Intoksikaation varhaisvaiheessa tai lievässä intoksikaatiossa potilaat ovat rauhattomia, sekavia ja kiihottuneita. Muihin oireisiin kuuluvat verenpaineen lasku, takykardia, hypotermia, silmäterien supistuminen, rauhattomuus, vapina, lihasnykäykset, spasmi tai rigiditeetti, lihasjänteiden väheneminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet, syanoosi ja hengitys- tai vasomotorinen kollapsi. Letaalista annoksesta ei ole saatavilla tietoja.

Vaikeita kuolemaan johtaneita rytmihäiriöitä on raportoitu fentiatsiinimyrkytysten yhteydessä.

Hoito:

Potilasta ei pidä oksettaa mahdollisen aspiraatiovaaran vuoksi. Proklooriperatsiinin antiemeettinen vaikutus saattaa myös estää oksetusaineen tehon.

Mahahuuhdeltu voi olla hyödyksi vielä tuntienkin kuluttua lääkkeen ottamisesta, koska proklooriperatsiini hidastaa mahan tyhjenemistä. Spesifistä antidoottia ei ole. Hoito on yleensä oireenmukaista. Hoidossa kiinnitetään erityistä huomiota seuraavien oireiden mahdollisuuteen: hengityslama, voimakas verenpaineen lasku, hypotermia, sydämen rytmihäiriöt, kouristukset ja kauan kestävä syvä sedaatio. Akuutteja dystonisia reaktioita ilmenee tavallisesti varhaisvaiheessa. Niitä hoidetaan antikolinergisillä aineilla.

Hypotoniaa voidaan hoitaa huolehtimalla riittävästä nesteytyksestä ja käyttämällä dopamiinia inotrooppina. Adrenaliinia ei saa käyttää, koska se voi paradoksaalisesti aiheuttaa hypotoniaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet, Piperatsiinirungon sisältävät fentiatsiinit, ATC-koodi: N05AB04

Proklooriperatsiini on piperatsiiniryhmään kuuluva fentiatsiinijohdos ja sillä on samat farmakologiset perusvaikutukset kuin muilla fentiatsiineilla. Näiden yhdisteiden vaikutukset ulottuvat kaikkiin hermoston osiin. Vaikka antipsykoottisten aineiden vaikutusmekanismi ei olekaan täysin selvillä, teoriat vaikutusmekanismeista pohjautuvat pääasiassa näiden lääkkeiden kykyyn salvata dopamiinireseptoreita.

Lisäksi fentiatsiinit salpaavat pre- ja postsynaptisia alfareseptoreita, muskariini-, serotoniini- ja histamiinireseptoreita.

Fentiatsiinien antiemeettinen vaikutus välittyy dopamiinireseptorien kautta.

Proklooriperatsiini, kuten muutkin antipsykoottiset aineet, vähentävät psykoottisten potilaiden oireita, kuten sekavuutta ja harhaluuloja, aistiharhoja, psykomotorista agitaatiota sekä aggressiivista ja irrationaalista käyttäytymistä. Muita antipsykoottisille aineille yhteisiä vaikutuksia ovat: verenpaineen lasku, oksentelun ja tasapainoelimen toimintahäiriöstä johtuvan huimauksen esto, elimistön lämmönsäätelyn häiriötilat sekä hikan lievittyminen ja prolaktiinin erittymisen lisääntyminen.

5.2 Farmakokineetiikka

Oraalisesti annettu proklooriperatsiini imeytyy vaihtelevasti ja biologinen hyötyosuus on alhainen. Alkureitin metabolia on runsasta. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–5 tunnissa. Proklooriperatsiini sitoutuu runsaasti seerumin proteiineihin.

Rasvaliukoisena aineena proklooriperatsiini jakautuu laajalle elimistössä ja jakautumistilavuus on noin 23 l/kg. Proklooriperatsiini läpäisee veri-aivoesteen ja istukan.

Proklooriperatsiini metaboloituu maksan mikrosomaalisessa entsyymijärjestelmässä, todennäköisesti CYP2D6-entsyymin välityksellä. Mahdollisia mekanismeja ovat: oksidaatio, erityisesti sulfoksidin muodostuminen, ja hydroksylaatio, jota seuraa konjugoituminen. Sulfoksidimetaboliittia on todettavissa oraalisen annon jälkeen.

Proklooriperatsiinin puoliintumisaika plasmassa on 8 ± 2 tuntia oraalisen kerta-annoksen jälkeen. Proklooriperatsiini ja sen N-desmetyylimetaboliitti kumuloituvat elimistöön Stemetil-valmistetta toistuvasti annettaessa. Proklooriperatsiini erittyy pääasiassa metaboliitteinaan virtsaan ja ulosteeseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Proklooriperatsiini ei ole osoittautunut elintoksiseksi koe-eläimillä, apina mukaan lukien, suoritetuissa

toksikologisissa tutkimuksissa. Teratogeenista vaikutusta ei ole havaittu eläimillä, mutta ihmisellä vastasyntyneillä esiintyneistä epämuodostumista on raportoitu harvoin. Proklooriperatsiini ei ole osoittautunut mutageeniseksi asiaankuuluvissa *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa, eikä lääke ole ollut karsinogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

PVC/PVAC/polymetakrylaatti -alumiiniläpipainopakkaus, 100 tabl.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkujä 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

818

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.3.1967
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.1.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Stemetil 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Proklorperazinmaleat 5 mg/tab.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Läkemedlets utseende:

Vit eller ljusaktig, rund, Ø 6,4 mm, bikonvex, med märkningen STEMETIL 5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Migrän, yrsel, Ménières sjukdom, illamående, kräkningar och psykosomatiska störningar. Olika typer av schizofreni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna: Vid profylax och behandling av illamående, kräkningar och yrsel samt vid profylax av migränanfall och vid psykosomatiska tillstånd 5–10 mg tre gånger dagligen. Vid akut migränanfall: 25 mg.

Vid psykiatriska störningar: Dosen bestäms individuellt. Den genomsnittliga dosen är 10–25 mg tre gånger dagligen.

Dosering för barn vid alla indikationer: 1–5 år 2,5 mg två gånger dagligen; 6–12 år 5 mg 2–3 gånger dagligen; 12–16 år den lägre rekommenderade dosen för vuxna.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra fentiaziner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överdoserings av CNS-depressiva medel och koma.

Nedsatt lever- och njurfunktion.

Graviditet.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av Stemetil tabletter ska undvikas hos patienter med nedsatt lever- och njurfunktion, epilepsi, Parkinsons sjukdom, hypotyreos, feokromocytom, myasthenia gravis och prostatahyperplasi. Användning ska också undvikas hos patienter med trångvinkelglaukom. Stemetil tabletter ska användas med försiktighet till äldre patienter, särskilt vid mycket varmt eller kallt väder (risk för hypertermi eller hypotermi).

Äldre patienter är särskilt känsliga för ortostatisk hypotension relaterad till användning av proklorperazin. Stemetil tabletter ska ges med försiktighet till äldre patienter som är känsliga för läkemedel som påverkar centrala nervsystemet. Risken för läkemedelsorsakad parkinsonism ökar hos

äldre patienter, särskilt vid långvarig användning. Försiktighet ska iaktas för att biverkningar orsakade av Stemetil tabletter, t.ex. ortostatisk hypotension, inte förväxlas med symtom som beror på den bakomliggande sjukdomen.

Neuroleptika i fentiazingruppen kan orsaka en dosberoende förlängning av QT-tiden. Fall av torsades de pointes och plötslig död har rapporterats (se även avsnitt 4.8). Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med långt QT-syndrom i släkten eller med hjärtsjukdom, såsom signifikant bradykardi, eller annan samtidig behandling med läkemedel som är känt för att förlänga QT-tiden (se även avsnitt 4.5). Elektrolytrubbningar (hypokalemi och hypomagnesemi) ökar risken för maligna arytmier och ska korrigeras före och även under behandling med fentiazin (se även avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9). Samtidig användning av andra antipsykotika ska undvikas.

Om pediatrik användning av proklorperazin anses nödvändig ska särskild försiktighet iaktas på grund av risken för dystoniska reaktioner och extrapyramidala symtom. Om en pediatrik patient tidigare har haft dessa symtom vid användning av proklorperazin är användningen kontraindicerad.

Stroke:

Enligt randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar ökar risken för störning i hjärnans blodcirkulation tre gånger hos äldre patienter med demens som behandlas med atypiska antipsykotika. Mekanismen bakom denna risk är okänd. En ökad risk kan inte heller uteslutas med andra antipsykotika eller bland andra patientpopulationer. Proklorperazin ska användas med försiktighet hos patienter med risk för stroke.

Ökad dödlighet hos äldre patienter med demens:

Data från två stora observationsstudier visade att äldre patienter med demens som behandlas med antipsykotika har en något ökad risk för dödlighet jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker bedömning av risken och orsaken till den ökade risken är okänd. Stemetil är inte godkänt för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

Ventrombos:

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, ska alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med Stemetil och förebyggande åtgärder ska sättas.

Hyperglykemi eller minskad glukostolerans har rapporterats hos patienter som behandlats med fentiaziner som används för att behandla psykos. Regelbunden glukoskontroll under behandlingen rekommenderas för patienter som påbörjar behandling med Stemetil och som har diabetes eller riskfaktorer för diabetes (se avsnitt 4.8).

Överkänslighetsreaktioner:

Överkänslighetsreaktioner såsom anafylaxi, nässelutslag och angioödem har rapporterats vid användning av Stemetil. I händelse av en allergisk reaktion ska behandlingen med Stemetil avbrytas och lämplig symtomatisk behandling påbörjas (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Alkohol, sömnmedel och andra lugnande medel kan additivt förstärka den CNS-depressiva effekten av neuroleptika, vilket kan leda till andningsdepression.

Försiktighet ska iaktas med annan samtidig behandling med läkemedel som är känt för att förlänga QT-tiden, såsom klass IA och klass III antiarytmika, moxifloxacin, erytromycin, metadon, meflokin, sertindol, tricykliska antidepressiva, litium och cisaprid. Samtidig behandling med läkemedel som kan orsaka elektrolytrubbningar, såsom tiaziddiuretika (hypokalemi), kräver noggrann övervakning av serumelektrolytbalansen (se även avsnitt 4.4).

Neuroleptika kan förstärka den antihypertensiva effekten av de flesta antihypertensiva läkemedlen,

särskilt alfablockerare.

Eftersom proklorperazin sannolikt metaboliseras via enzymet CYP2D6 kan proklorperazin och läkemedel som använder samma metabola väg störa varandras metabolism om läkemedlen används samtidigt.

Fentiaziner är potenta hämmare av CYP2D6-enzymet. En farmakokinetisk interaktion är således möjlig mellan fentiaziner och substrat av CYP2D6-enzymet. Plasmakoncentrationerna av amitriptylin/amitriptylinoxid (CYP2D6-substrat) kan öka vid användning i kombination med fentiaziner. Patienterna ska övervakas med avseende på eventuella dosberoende biverkningar av amitriptylin/amitriptylinoxid.

Antikolinerga läkemedel kan försvaga den antipsykotiska effekten av neuroleptika och, å andra sidan, förstärka den egna antikolinerga effekten av neuroleptika, vilket leder till exempelvis förstoppning och värmeslag.

Fentiazinneuroleptika kan upphäva effekterna av vissa läkemedel. Sådana läkemedel inkluderar levodopa, klonidin och adrenalin. Höga doser av neuroleptika kan även försämra effekten av antidiabetika och därför kan dosen av antidiabetika behöva ökas.

Absorptionen av neuroleptika kan störas av till exempel antacida, antiparkinsonmedel och litium. Plasmakoncentrationer av flera läkemedel, såsom propranolol och fenobarbital, kan öka eller minska hos patienter som får neuroleptika. Detta är dock inte klinisk relevant.

Samtidig användning av desferrioxamin och proklorperazin har konstaterats orsaka övergående metabolisk encefalopati karakteriserad av 48–72 timmars medvetslöshet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns inte tillräckligt med data om säkerheten vid användning av Stemetil tabletter i gravida kvinnor. Användning av Stemetil under graviditet kan endast rekommenderas då läkaren bedömer att användningen är nödvändig efter en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive Stemetil) under graviditetens tredje trimester löper risk att få extrapyramidala symtom och abstinenssymtom. Svårighetsgraden och varaktigheten av symtomen efter födseln kan variera. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Även följande biverkningar har rapporterats (efter marknadsföring) hos nyfödda som exponerats för fentiaziner under graviditetens sista trimester: bradykardi, takykardi, mekoniumileus, fördröjd mekoniumavföring (barnets första avföring) samt uppsvälld buk.

Fentiaziner kan utsöndras i bröstmjolk och amning bör därför undvikas under behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska varnas för trötthet och somnolens som förekommer i början av behandlingen samt för antikolinerga effekter på ögat (ackommodationsstörningar, mydriasis), vilka kan påverka reaktionsförmågan. Av denna anledning ska patienterna undvika bilkörning och användning av maskiner som kräver precision om nedsatt reaktionsförmåga förekommer.

4.8 Biverkningar

De flesta biverkningarna beror på de farmakologiska effekterna av proklorperazin. Frekvensen av biverkningar varierar beroende på dosnivå, behandlingstid och indikation.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Frekvenser:

mycket vanliga ($\geq 1/10$)

vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)

mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos	
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner, såsom angioödem och urtikaria Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Viktökning (långtidsbehandling)			Hyperglykemi eller glukosintolerans har rapporterats med fentiaziner som används för behandling av psykos (se avsnitt 4.4). Hyponatremi, abnorm sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH)
Centrala och perifera nervsystemet	Tardiv dyskinesi (långtidsbehandling)	Parkinsonism, akatisi	Malignt neuroleptikasyndrom, akut dystoni	Sänkt kramptröskel ³ , kramper
Ögon		Akkommodationss störningar	Linsgrumling och hornhinnegrumling (högdos/ långtidsbehandling)	
Hjärtat	Blodtryckssänkning, takykardi			QT-förlängning ¹ Plötslig död (eventuellt kardiogen) ²
Magtarmkanalen	Muntorrhet (långtidsbehandling kan orsaka tand- och slemhinneskador)	Förstoppning, tarmförlamning		
Lever och gallvägar			Kolestatisk hepatit med relaterad gulsot	Förändringar i laboratorievärden som indikerar leverfunktionen, ökade leverenzymvärden
Hud och subkutan vävnad	Utslag, nässelfeber, känslighet för solljus			
Njurar och		Urinretention		

urinvägar				
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				Abstinenssyndrom hos nyfödda (se avsnitt 4.6)
Reproduktion sorgan och bröstkörtel		Gynekomasti, galaktorré		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringen	Trötthet, illamående		Anafylaktisk chock	

1) Fentiaziner, inklusive proklorperazin, kan orsaka en dosberoende förlängning av QT-tiden och öka risken för ventrikulära arytmier, såsom torsades de pointes och kammartakykardi, vilket kan leda till kammarflimmer och hjärtstillestånd.

2) Plötsliga dödsfall som kan ha varit kardiogena, liksom oväntade, oförklarliga dödsfall, har rapporterats vid användning av antipsykotiska fentiaziner. Dessa biverkningar förekommer mer sannolikt vid höga doser eller hos patienter med andra predisponerande faktorer (se även avsnitt 4.4).

3) Fentiaziner har rapporterats kunna orsaka en sänkning av kramptröskeln hos patienter som är känsliga för detta (vanlig biverkning orsakad av neuroleptika).

I samband med användning av antipsykotika har ventromboser, lungemboli och djupa ventromboser rapporterats – dessa har ingen känd frekvens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till: webbplats: www.fimea.fi. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA.

4.9 Överdoser

Symtom:

En överdos av fentiaziner kan orsaka CNS-depression som framskrider från utmattning till koma. Patienter i ett tidigt stadium av intoxikation eller med mild intoxikation är oroliga, förvirrade och agiterade. Andra symtom inkluderar blodtryckssänkning, takykardi, hypotermi, sammandragning av pupillerna, oro, tremor, muskelryckningar, spasmer eller rigiditet, minskad muskeltonus, svårigheter att svälja eller andas, cyanos och respiratorisk eller vasomotorisk kollaps. Inga data finns tillgängliga om den letala dosen.

Svåra arytmier med dödlig utgång har rapporterats i samband med fentiazinförgiftningar.

Behandling:

Kräkningar ska inte framkallas hos patienten på grund av en eventuell risk för aspiration. Den antiemetiska effekten av proklorperazin kan också hämma effekten av kräkmedlet.

Ventrikelsköljning kan vara till nytta även flera timmar efter intag av läkemedlet, eftersom proklorperazin saktar ner tömningen av magen. Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen är vanligtvis symtomatisk. Vid behandling fästs särskild uppmärksamhet vid risken för följande symtom: andningsdepression, kraftig blodtryckssänkning, hypotermi, hjärtarytmier, kramper och långvarig djup sedering. Akuta dystoniska reaktioner förekommer vanligtvis i ett tidigt stadium. De behandlas med antikolinergika.

Hypotoni kan behandlas genom att säkerställa adekvat rehydrering och använda dopamin som inotrop medel. Adrenalin får inte användas eftersom det paradoxalt nog kan orsaka hypotoni.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, Fentiazinderivat med piperazinring, ATC-kod: N05AB04

Proklorperazin är ett fentiazinderivat som tillhör piperazingruppen och har samma grundläggande farmakologiska effekter som andra fentiaziner. Effekterna av dessa föreningar sträcker sig till alla delar av nervsystemet. Även om verkningsmekanismen för antipsykotika inte är helt klar, baseras teorierna om verkningsmekanismerna huvudsakligen på förmågan hos dessa läkemedel att blockera dopaminreceptorer.

Dessutom blockerar fentiaziner pre- och postsynaptiska alfareceptorer, muskarin-, serotonin- och histaminreceptorer.

Den antiemetiska effekten av fentiaziner medieras genom dopaminreceptorer.

Proklorperazin, liksom andra antipsykotika, minskar symtomen hos psykotiska patienter. Dessa symtom inkluderar förvirring och vanföreställningar, hallucinationer, psykomotorisk agitation samt aggressivt och irrationellt beteende. Andra effekter som är gemensamma för antipsykotika inkluderar: sänkt blodtryck, hämning av kräkningar och yrsel orsakad av vestibulär dysfunktion, störningar i kroppens temperaturreglering samt lindring av hicka och ökad utsöndring av prolaktin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oralt administrerat proklorperazin absorberas i varierande grad och biotillgängligheten är låg. Förstapassagemetabolismen är riklig. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1,5 till 5 timmar. Proklorperazin binds i hög grad till serumproteiner.

Som en fettlöslig substans distribueras proklorperazin i stor utsträckning i kroppen och distributionsvolymen är cirka 23 l/kg. Proklorperazin passerar blod-hjärnbarriären och placentan. Proklorperazin metaboliseras i leverns mikrosomala enzymesystem, troligen via enzymet CYP2D6. Möjliga mekanismer inkluderar: oxidation, särskilt sulfoxidbildning, och hydroxylering följt av konjugering. Sulfoxidmetaboliten kan påvisas efter oral administrering.

Plasmahalveringstiden för proklorperazin är 8 ± 2 timmar efter en oral engångsdos. Proklorperazin och dess N-desmetylm metabolit ackumuleras i kroppen vid upprepad administrering av Stemetil. Proklorperazin utsöndras huvudsakligen som metaboliter i urin och avföring.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Proklorperazin har inte visats vara organtoxiskt i toxikologiska studier utförda på försöksdjur, inklusive apa. Ingen teratogen effekt har observerats hos djur, men hos människa har missbildningar hos nyfödda barn rapporterats i sällsynta fall. Proklorperazin har inte visats vara mutagen i relevanta *in vitro*- och *in vivo*-studier, och läkemedlet har inte heller varit karcinogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVAC/polymetakrylat-aluminiumblisterförpackning, 100 tabl.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Oy
Norrskensgränden 1
02100 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

818

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 mars 1967
Datum för den senaste förnyelsen: 26 november 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5.1.2022