

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Stemetil 5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Proklooriperatsiinimaleaatti 5 mg/tabl.
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.

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 proklooriperatsiinien 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 pitkäaikaiskäytön yhteydessä. Varovaisuutta on noudatettava siinä, ettei

Stemetil-tablettien aiheuttamia haittavaikutuksia, esim. ortostaattista hypotensiota, sekoiteta perussairaudesta johtuviin oireisiin.

Agranulosytoosia, neutropeniaa ja leukopeniaa on ilmoitettu kaikkien fentiatsiinien käytön yhteydessä. Täydellisen veren kuvan säännöllistä seuranta suositellaan. Selittämättömät infektiot tai kuume saattavat viitata veren solujen muutokseen (ks. kohta 4.8, Haittavaikutukset) ja vaativat välitöntä hematologista tutkimusta. Potilaita, joilla on neutropeniaa, on seurattava tarkoin kuumeen ja muiden infektion oireiden ja merkkien varalta ja hoidettava viipymättä, jos tällaisia oireita tai merkkejä ilmaantuu. Vaikeaa neutropeniaa sairastavien potilaiden hoito on keskeytettävä, ja valkosoluarvoja on seurattava, kunnes ne korjautuvat.

Hengitystä lamaavien vaikutusten riski on olemassa keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla ja potilailla, jotka saavat samanaikaisesti muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Aiempi sydänsairaus, korkea ikä, hypokalemia ja samanaikainen trisyklisten masennuslääkkeiden käyttö saattavat altistaa sydämen rytmihäiriöille. Neuroleptisiä fentiatsiineja saaneilla potilailla on ilmoitettu yksittäistapauksina mahdollisesti sydänperäisiä äkkikuolemia sekä selittämättömiä äkkikuolemia (ks. kohta 4.8, Haittavaikutukset).

Fentiatsiiniryhmän 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.

Keskushermostoa lamaavien valmisteiden, myös fentiatsiinien, annon jälkeen hengityskatkoille alttiilla imeväisillä on ilmoitettu äkkikuolematapauksia. Stemetil-hoitoa on vältettävä alle 1-vuotiailla imeväisillä.

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 seuranta tutkimuksesta 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 seuranta 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).

Stemetil-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu priapismia. Potilaita, joille kehittyy epänormaalin pitkäkestoinen tai usein toistuva ja kivulias erektio, on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Alkoholin, barbituraattien ja muiden rauhoittavien lääkkeiden käyttö saattaa voimistaa (additiivisesti) proklooriperatsiinin keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Hengityslamaa, huimausta ja sedaatiota saattaa ilmetä. Potilaita on neuvottava olemaan käyttämättä alkoholia ja alkoholia sisältäviä lääkkeitä koko hoidon ajan (ks. kohta 4.7).

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.

Varoituksia edellyttävät lääkeyhdistelmät:

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

Fentiatsiinit ovat voimakkaita CYP2D6-entsyymien inhibiittoreita. Farmakokineettinen yhteisvaikutus on siten mahdollinen CYP2D6:n estäjien, kuten fentiatsiinin, ja CYP2D6-entsyymien substraattien välillä. Trisyklisen masennuslääkkeiden, kuten amitriptyliinin/amitriptyliinioksidin (CYP2D6:n substraatteja), pitoisuudet plasmassa voivat kohota, kun niitä käytetään yhdessä fentiatsiinin kanssa. Proklooriperatsiinin samanaikainen käyttö trisyklisen masennuslääkkeen, kuten amitriptyliinin/amitriptyliinioksidin (CYP2D6:n substraatteja), kanssa saattaa suurentaa jommankumman tai molempien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa ja aiheuttaa additiivisia haittavaikutuksia. Vakavien haittavaikutusten, kuten tardiivin dyskinesian, QT-ajan pidentymisen ja liiallisten antikolinergisten vaikutusten, riskin on ilmoitettu suurentuneen. Potilaita on seurattava mahdollisten amitriptyliinin/amitriptyliinioksidin annosriippuvien haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.8).

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

Fentiatsiini-neuroleptit voivat kumota joidenkin lääkeaineiden vaikutuksia. Tällaisia ovat levodopa, klonidiini ja adrenaliini. Suuret neuroleptianokset 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Riittäviä tietoja Stemetil-tablettien turvallisuudesta raskauden aikana ei ole. Eläinkokeista saatavilla olevat tiedot eivät riitä lisääntymistoksisuuden määrittämiseen. Stemetil-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana lukuun ottamatta tapauksia, joissa lääkärin arvion mukaan lääkkeen käyttö on välttämätöntä ja mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan lääkärilleen, jos he tulevat raskaaksi tai suunnittelevat raskautta Stemetil-hoidon aikana.

Psykoosilääkkeille (myös Stemetil) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voivat vaihdella. Siksi vastasyntyneitä on tarkkailtava huolellisesti asianmukaisen hoidon suunnittelemiseksi (ks. kohta 4.8, Haittavaikutukset).

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Stemetil-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Valmiste saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, näön hämärtymistä ja huimausta, joten sitä on käytettävä varoen tilanteissa, joissa uneliaisuus todennäköisesti aiheuttaa turvallisuusriskin. Tästä syystä potilasta on neuvottava olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita ennen kuin potilaan yksilöllinen herkkyys on tiedossa.

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	Trombosytopenia (mukaan lukien trombosytopeeninen purppura), eosinofilia
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyysoireet, kuten angioedeema ja urtikaria Anafylaktinen

				reaktio
Aineen- vaihdunta ja ravitse mus	Painonnousu (pitkäaikais- hoito)			Hyperglykemiaa tai glukoosi- intoleranssia on raportoitu psykoosin hoitoon käytettävillä fentiatsiineilla (ks. kohta 4.4). Hyponatremia, antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö
Hermosto	Tardiivi dyskinesia (pitkäaikais- hoito)	Parkinsonismi, akatisia	Maligni neurolepti- syndrooma ⁴ , akuutti dystonia	Kouristuskyvnyksen aleneminen ³ , kouristukset
Silmät		Akkommo- daatiohäiriöt	Mykiön ja sarveiskalvon samentumat (suuriannos/ pitkäaikaishoito)	
Sydän	Verenpaineen lasku, takykardia			QT-ajan pidentyminen ¹ Äkkikuolema (mahdollisesti sydänperäinen) ²
Ruoansulatus- elimistö	Suun kuivuminen (pitkäaikais- hoidossa voi aiheuttaa hammas- ja limakalvo- vaurioita)	Ummetus, suolen lamaan tuminen		
Maksa ja sappi			Kolestaattinen hepatiitti, johon liittyy keltaisuutta	Muutokset maksan toimintaa osoittavissa laboratorioarvoissa, maksaentsyymi- arvojen nousu
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, nokkosihottuma, herkkyys auringonvalolle			
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaretentio		
Raskauteen, synnytykseen ja perinataali- kauteen liittyvät haitat				Vastasyntyneen lääkeainevieroitus- oireyhtymä (ks. kohta 4.6)
Sukupuoli- elimet ja rinnat		Gynekomastia, galaktorrea		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys, pahoinvointi		Anafylaktinen sokki	

¹⁾ Neuroleptiset fentiatsiinit, mukaan lukien proklooriperatsiini, saattavat aiheuttaa QT-ajan pidentymistä, joka suurentaa vakavien kammioperäisten rytmihäiriöiden, etenkin kääntyvien kärkien takykardian, riskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

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).

⁴⁾ Neuroleptisten lääkkeiden vaikutuksena on ilmoitettu malignia neuroleptisyndroomaa, joka voi johtaa kuolemaan. Sille on ominaista kuume, psyykkisen tilan muutokset, lihasjäykkyys ja autonomisen hermoston toimintahäiriöt (ks. kohta 4.4).

Ekstrapyramidaaliset vaikutukset: Neuroleptisillä fentiatsiineilla, kuten proklooriperatsiinilla, toteutetun hoidon jälkeen on ilmoitettu ekstrapyramidaalisia vaikutuksia, kuten akuuttia dystoniaa, akatisiaa ja parkinsonismia (ks. kohta 4.4).

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 tutkimuskeskuksen ammattilaisia 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:

Fentiatsiiniyliannostuksen oireita ovat uneliaisuus tai tajunnan menetys, joka johtaa koomaan, kouristukset, mydriaasi sekä kardiovaskulaariset oireet (joihin liittyy QT-ajan pidentymisen riski), kuten verenpaineen lasku, kammiotakykardia, EKG-muutokset, kammioperäiset rytmihäiriöt, hengityslama ja hypotermia. Antikolinergista oireyhtymää, joka aiheuttaa ihon punoitusta, ihon kuivumista, mydriaasia, psyykkisen tilan muuttumista ja kuumetta, saattaa ilmetä. Vaikeita ekstrapyramidaalioireita, kuten parkinsonismia, saattaa ilmetä.

Hoito:

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

Mahahuuhtelu 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 antikolinergisilla 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, Piperatsiimirunon sisältävät fentiatsiinit, ATC-koodi:

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, teorian vaikutusmekanismeista pohjautuvat pääasiassa näiden lääkkeiden kykyyn salvata dopamiinireseptoreita.

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

Fentiatsiinin 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

5.6.2023

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.

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.

Agranulocytos, neutropeni och leukopeni har rapporterats med alla fentiaziner. Regelbunden övervakning av fullständig blodstatus rekommenderas. Förekomsten av oförklarliga infektioner och feber kan tyda på blod dyskrasi (se avsnitt 4.8. Biverkningar) och kräver omedelbar hematologisk undersökning. Patienter med neutropeni ska noggrant övervakas med avseende för feber eller andra symtom eller tecken på infektion och behandlas omedelbart om sådana symtom eller tecken uppstår. Hos patienter med svår neutropeni ska behandlingen avslutas och antalet vita blodkroppar övervakas tills återhämtning.

Det finns en risk för andningsdepressiva effekter hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom och vid samtidig administrering av andra läkemedel med CNS-depressiv effekt (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Tidigare hjärtsjukdom, hög ålder, hypokalemi och samtidig användning av tricykliska antidepressiva medel kan predisponera för hjärtarytmier.

Det har förekommit enstaka rapporter om plötsliga dödsfall, eventuellt kardiogena, samt oförklarliga plötsliga dödsfall hos patienter som behandlats med neuroleptiska fentiaziner (se avsnitt 4.8 Biverkningar).

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.

Plötsliga dödsfall har rapporterats hos spädbarn med risk för apné efter administrering av CNS-depressiva medel, inklusive fentiaziner. Behandling med Stemetil ska undvikas hos barn under 1 år.

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).

Priapism har rapporterats hos patienter som behandlats med Stemetil. Patienter som utvecklar onormalt ihållande eller frekventa och smärtsamma erektioner bör omedelbart uppsöka läkare (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Alkohol, barbiturater och andra sedativa medel förstärker (additivt) den CNS-depressiva effekten av proklorperazin. Andningsdepression, yrsel och sedering kan förekomma. Patienter ska uppmanas att inte använda alkohol eller läkemedel som innehåller alkohol under hela behandlingen (se avsnitt 4.7).

Försiktighet ska iakttas 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.

Läkemedelskombinationer som kräver försiktighet:

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 CYP2D6-hämmare, såsom fentiaziner, och substrat av CYP2D6-enzymet. Plasmakoncentrationerna av tricykliska antidepressiva, såsom amitriptylin/amitriptylinoxid (CYP2D6-substrat) kan öka vid användning i kombination med fentiaziner.

Samtidig administrering av proklorperazin och tricykliska antidepressiva, såsom amitriptylin/amitriptylinoxid (CYP2D6-substrat), kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer av någotdera läkemedlet eller båda läkemedlen samt additiva biverkningar. Ökad risk för allvarliga biverkningar, såsom tardiv dyskinesi, förlängning av QT-tiden och kraftiga antikolinerga effekter har rapporterats. Patienterna ska övervakas med avseende på eventuella dosberoende biverkningar av amitriptylin/amitriptylinoxid (se avsnitt 4.8).

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 inga eller begränsad mängd data om användning av Stemetil i gravida kvinnor och otillräckliga data om säkerheten under graviditet. Tillgängliga data från djurstudier är otillräckliga för att fastställa reproduktionstoxikologiska effekter. Användning av Stemetil under graviditet rekommenderas endast om läkaren bedömer att användning av läkemedlet är nödvändigt och de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna. Patienter ska uppmanas att kontakta läkare om de blir gravida eller planerar att bli gravida under behandlingen med Stemetil.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive Stemetil) under graviditetens tredje trimester löper risk att få extrapyramidala symtom och/eller abstinenssymtom. Svårighetsgraden och varaktigheten av symtomen efter födseln kan variera. Därför ska nyfödda övervakas noga för att planera lämplig behandling (se avsnitt 4.8. Biverkningar).

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Stemetil har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det kan orsaka dåsighet, dimsyn och yrsel och därför ska läkemedlet användas med försiktighet om dåsighet sannolikt orsakar en risk för säkerheten. Därför ska patienter uppmanas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills deras individuella känslighet är känd.

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	Trombocytopeni (inklusive trombocytopen purpura), eosinofili
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 ⁴ , akut dystoni	Sänkt krampröskel ³ , kramper
Ögon		Ackommodationss 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 urinvägar		Urinretention		
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				Abstinenssyndrom hos nyfödda (se avsnitt 4.6)
Reproduktionorgan och bröstkörtel		Gynekomasti, galaktorré		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringen	Trötthet, illamående		Anafylaktisk chock	

1) Neuroleptiska fentiaziner, inklusive proklorperazin, kan orsaka förlängning av QT-tiden som ökar risken för allvarliga ventrikulära arytmier, särskilt torsades de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

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 krampröskeln hos patienter som är känsliga för detta (vanlig biverkning orsakad av neuroleptika).

4) Malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats som en effekt av neuroleptiska läkemedel. Detta

tillstånd kan leda till döden. Det kännetecknas av feber, förändringar i psykisk status, muskelstelhet och autonom dysfunktion (se avsnitt 4.4).

Extrapyramidala effekter: Extrapyramidala effekter, inklusive akut dystoni, akatisi och parkinsonism, har rapporterats efter behandling med neuroleptiska fentiaziner såsom proklorperazin (se avsnitt 4.4).

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:

Symtom på överdos av fentiaziner inkluderar dåsighet eller medvetandeförlust som leder till koma, krampanfall, mydriasis samt kardiovaskulära symtom (relaterade till risken för förlängning av QT-tiden), såsom hypotoni, ventrikulär takykardi, EKG-förändringar, ventrikulära arytmier, andningsdepression och hypotermi. Antikolinergt syndrom som orsakar rodnad, torr hud, mydriasis, förändringar i psykisk status och feber, kan förekomma. Svåra extrapyramidala symtom, inklusive parkinsonism, kan förekomma.

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 enzystem, 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

5.6.2023