

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Prothazin
25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg prometazíniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta
Okrúhle bikonvexné, filmom obalené tablety zelenej farby, priemer tabliet 5,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Alergické ochorenia a reakcie, úzkosť, napätie a stavy excitácie, premedikácia pred diagnostickými a liečebnými zákrokmi, nevoľnosť a vracanie, poruchy spánku u dospelých a detí vo veku od 10 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Celková denná dávka nemá u dospelých pacientov presiahnuť 150 mg (v psychiatrických indikáciách môže výnimočne krátkodobo dosiahnuť až 200 mg).

Alergické ochorenia a alergické reakcie

Dospelí a deti vo veku od 10 rokov: 2 až 3-krát denne 25 mg alebo 25 mg pred spaním. Celková denná dávka sa pohybuje u dospelých v rozsahu do 100 mg/deň. Medzi dvoma dávkami má uplynúť 6 hodín.

Nauzea a vracanie

Dospelí a deti vo veku od 10 rokov: preventívne najprv 25 mg Prothazinu a potom podľa potreby 25 mg každých 4-6 hodín.

Excitácia, nepokoj, napätie a premedikácia pred celkovou anestéziou

Dospelí: 25-50 mg večer pred spaním (resp. večer pred chirurgickým alebo diagnostickým zákrokom).
Deti vo veku od 10 rokov: 25 mg večer pred spaním (resp. večer pred chirurgickým alebo diagnostickým zákrokom). Pri akútnych stavoch nepokoja je možno krátkodobo podávať Prothazin aj v dávkach vyšších do celkovej dávky 150-200 mg/deň.

Poruchy spánku

Dospelí: 25-50 mg večer pred spaním
Deti vo veku od 10 rokov: 25 mg večer pred spaním

U starších pacientov sa používa dávkovanie tesne pod strednou dávkou pre dospelých, t.j. cca polovica hornej hranice dávok pre dospelých.

Spôsob podania

Liek sa odporúča užívať pri jedle, nehryzť, nedrviť a zapíť malým množstvom tekutiny. Nezapijať však kávou, silným čajom a počas užívania nepiť alkoholické nápoje. Dĺžka liečby závisí na indikácii, pre ktorú je liek podávaný.

4.3 Kontraindikácie

Tento liek je kontraindikovaný v nasledujúcich prípadoch:

- Precitlivenosť na liečivo, antihistaminiká a na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Agranulocytóza indukovaná inými fenotiazínmi v anamnéze
- Riziko retencie moču súvisiace s uretrálnou poruchou alebo poruchou prostaty
- Riziko glaukómu s uzavretým uhlom
- Počas laktácie (pozri časť 4.6)
- V kombinácii so sulpiridom alebo sultopridom (pozri časť 4.5)
- Deti vo veku do 10 rokov
- Útlm kostnej drene
- Intoxikácia látkami tlmiacimi CNS
- Anamnéza liečby inhibítormi MAO v posledných 2 týždňoch.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Liečba alergických symptómov s prometazínovými tabletami sa má prehodnotiť, ak symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršili (respiračná tieseň, edém, kožné lézie, atď.) alebo ak sú spojené s prejavmi vírusového ochorenia.

Liečba príležitostnej alebo prechodnej insomnie prometazínovými tabletami sa má prehodnotiť, ak insomnie pretrváva po 5 dňoch. To môže naznačovať základné ochorenie, ktoré sa má, ak je to možné, diagnostikovať a náležite liečiť.

V prípade dokázanej kožnej senzibilizácie na prometazín sa môže vyskytnúť skrížená senzibilizácia po systémovom podaní fenotiazínov (vrátane prometazínu).

Zaznamenalo sa, že prometazín predlžuje QT interval v klinickej štúdii po i.v. podaní.

Opatrenia pri používaní

U epileptických pacientov je potrebné dôkladnejšie sledovanie (klinické a ak je to potrebné vyšetrením EEG) z dôvodu možného zníženia epileptogénneho prahu.

Prometazín sa má používať opatrne:

- U starších pacientov:
 - so zvýšenou citlivosťou na ortostatickú hypotenziu, vertigo a sedáciu
 - s chronickou zápchou (riziko paralytického ilea)
 - s možnou hypertrofiou prostaty
- U pacientov s diagnostikovanými kardiovaskulárnymi poruchami (fenotiazíny môžu spôsobiť tachykardiu a hypotenziu)
- U pacientov s oslabenou respiračnou funkciou napr. CHOCHP, spánková apnoe (z dôvodu zvýšeného rizika potenciálne fatálnej depresie dýchania)
- U pacientov so závažnou insuficienciou pečene a/alebo renálnym zlyhaním (z dôvodu rizika kumulácie)
- U pacientov s hypotóniou, hypertóniou a ortostatickou dysreguláciou, organickým ochorením mozgu, Parkinsonovou chorobou, glaukómom, dysúriou, pylorostenózou, ileom a prostatickou hypertrofiou.

Zvýšená mortalita u starších pacientov s demenciou

Údaje z dvoch veľkých postmarketingových štúdií preukázali, že starší pacienti s demenciou liečení konvenčnými (typickými) antipsychotikami boli vystavení mierne vyššiemu riziku mortality v porovnaní s tými, ktorí neboli liečení antipsychotikami. Na základe dostupných údajov zo štúdií nie je možné identifikovať presný rozsah tohto rizika, pokiaľ príčina tohto rizika nie je známa. Prometazín nie je schválený na liečbu behaviorálnych porúch súvisiacich s demenciou.

Zvýšené riziko výskytu cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí

Randomizované, placebom kontrolované klinické štúdie u pacientov s demenciou liečených niektorými atypickými antipsychotikami odhalili, že riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí bolo zvýšené zhruba trojnásobne. Mechanizmus, ktorý vedie k takémuto zvýšenému riziku nie je známy. Nie je možné vylúčiť, že takýto účinok sa tiež vyskytne pri používaní iných antipsychotík alebo u ostatných skupín pacientov. Preto je potrebná opatrnosť pri používaní prometazínu u pacientov so zvýšeným rizikom mozgovej príhody.

Riziko tromboembólie

Počas liečby inými antipsychotikami sa zaznamenali prípady venóznej tromboembólie (VTE). Keďže pacienti na antipsychotickej liečbe majú často získané rizikové faktory pre VTE, pred liečbou prometazínom a počas nej sa majú identifikovať všetky potenciálne rizikové faktory pre VTE, vrátane prijatia preventívnych opatrení.

Výrazne sa odporúča nepiť alkoholické nápoje ani neužívať iné lieky obsahujúce alkohol počas trvania liečby (pozri časť 4.5).

Vzhľadom na fotosenzibilizujúci účinok fenotiazínov sa počas liečby treba vyhýbať vystaveniu slnečnému žiareniu.

Po dlhodobej terapii Prothazinom sa nesmie liek vysadiť náhle, ale je nutné dávky postupne znižovať.

Prothazin obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nemajú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Prometazín podstupuje extenzívny metabolizmus v pečeni. Súbežné podávanie s haloperidolom môže zvýšiť koncentráciu v rovnovážnom stave z dôvodu inhibície metabolizmu CYP2D6.

Súbežné podávanie s nasledujúcimi liečivami môže mať za následok zníženie účinnosti prometazínu:

- anticholinergiká (taktiež zvýšené anticholinergné vedľajšie účinky)
- karbergolín
- dehydroepiandrosterón.

Súbežné podávanie s nasledujúcimi liečivami môže mať za následok zvýšené sérové koncentrácie prometazínu:

- duloxetín (prostredníctvom inhibície metabolizmu fenotiazínov sprostredkovanom CYP2D6)
- inhibítory monoaminoxidázy.

Súbežné podávanie so sulpiridom alebo sultopridom zvyšuje riziko poruchy ventrikulárneho rytmu, hlavne *torsades de pointes*, z dôvodu kumulatívnych elektrofyziológických účinkov.

Súbežné podávanie zlúčenín predlžujúcich QT interval sa neodporúča.

Súbežné podávanie s nasledujúcimi liečivami môže mať za následok zvýšenú toxicitu:

- cisaprid, chinolónové antibiotiká, oktoretid, izradipín, pentamidín – zvýšená kardiotoxicita (predĺženie QT intervalu, *torsades de pointes*, zástava srdca)
- fenytoín – zvýšené hladiny fenytoínu

- pupalkový olej, metrizamid, tramadol – zvýšené riziko záchvatov
Súbežné podávanie meperidínu môže zvýšiť jeho analgetický účinok.

Alkohol zvyšuje sedatívny účinok H1 antihistaminík. Zhoršenie pozornosti môže ohroziť vedenie vozidiel alebo obsluhu strojov. Počas liečby sa odporúča vyhýbať sa požívaniu alkoholických nápojov alebo užívaniu liekov obsahujúcich alkohol.

Zvýšené riziko depresie centrálneho nervového systému sa môže vyskytnúť pri súbežnom podávaní s inými liekmi s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém, ako sú sedatívne antidepresíva, barbituráty, benzodiazepíny, klonidín a príbuzné lieky, hypnotiká, morfínové deriváty (analgetiká a antitusiká), metadón, neuroleptiká a anxiolytiká. Porucha pozornosti môže ohroziť vedenie vozidiel alebo obsluhu strojov.

Nežiaduce účinky súvisiace s atropínom (napr. retencia moču, zápcha a sucho v ústach) sa môžu vyskytnúť pri súbežnom podávaní atropínu a látok podobných atropínu, ako sú tricyklické antidepresíva, anticholinergiká a antiparkinsoniká, antispazmodiká podobné atropínu, dizopyramid a neuroleptiká podobné fenotiazínu.

Prometazín narušuje skriningové spektrofotometrické testy založené na metóde podľa Trindera.

Prometazín môže spôsobiť falošne pozitívne alebo falošne negatívne výsledky testov na základe imunologickej reakcie medzi ľudským choriogonadotropínom (HCG) a anti-HCG.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Malformácia (prvý trimester):

- Nie sú k dispozícii žiadne spoľahlivé údaje týkajúce sa teratogenézy u zvierat.
- V klinickej praxi používanie prometazínu počas obmedzeného počtu gravidít dosiaľ neodhalilo žiadnu konkrétnu malformáciu ani fetotoxický účinok. A predsa na zhodnotenie následkov expozície počas gravidity sú potrebné ďalšie štúdie.

Fetotoxicita (druhý a tretí trimester):

U novorodencov matiek, ktoré boli dlhodobo liečené vysokými dávkami anticholinergných antihistaminík, ako je prometazín, sa zriedkavo zaznamenala tachykardia, neurologické poruchy a tráviace problémy (ako je distenzia brucha, mekoniový ileus, oneskorené vylučovanie mekónia a ťažkosti so začiatkom kŕmenia) týkajúce sa vlastností podobných atropínu.

Na základe týchto údajov sa používaniu tohto lieku treba preventívne vyhýbať počas prvého trimestra gravidity. Po prvom trimestri sa má liek predpisovať len v nevyhnutnom prípade. Počas tretieho trimestra sa má používanie obmedziť na ciele použítie.

Ak sa tento liek používa takmer na konci gravidity, odporúča sa monitorovať srdcovú, respiračnú, neurologickú a tráviacu funkciu novorodenca.

Laktácia

Nie je známe, či sa prometazín vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť sedácie a paradoxnej excitácie u novorodenca a okrem toho na riziká spánkového apnoe spôsobeného prometazínom sa tento liek nemá užívať počas dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vodiči a používatelia strojov majú byť upozornení na riziko ospalosti, poruchy reakčného času a schopnosti sústredenia súvisiace s používaním tohto lieku, hlavne na začiatku liečby.

Tento fenomén sa zhoršuje pri požití alkoholických nápojov a liekov obsahujúcich alkohol.

V prípade prometazínu predpísanom na symptomatickú liečbu alergických prejavov sa odporúča začať liečbu večer.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky liečby prometazínom zvyčajne súvisia s neurovegetatívnymi účinkami, depresiou CNS, antimuskarínovými účinkami a reakciami precitlivenosti.

Nežiaduce účinky prometazínu sú klasifikované nižšie podľa tried orgánových systémov:

Poruchy krvi a lymfatického systému

- leukocytopénia, neutropénia, agranulocytóza
- trombocytopénia
- hemolytická anémia

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

- palpítacie
- tachykardia

Poruchy oka

- porucha akomodácie
- mydriáza
- rozmazané videnie

Poruchy gastrointestinálneho traktu

- zápcha

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

- suchá sliznica

Poruchy pečene a žlčových ciest

- hepatitída

Poruchy imunitného systému

- anafylaktický šok

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

- zvýšená telesná teplota

Poruchy nervového systému

- sedácia, somnolencia (výraznejšia na začiatku liečby)
- porucha rovnováhy
- závrat
- porucha pamäti
- porucha pozornosti
- abnormálna koordinácia
- tremor (častejší u starších pacientov)
- agitácia, podráždenosť
- nepokoj
- záchvat (hlavne u epileptikov a pacientov s poškodením mozgu)
- akatízia
- dyskinéza
- neuroleptický malígny syndróm

Psychické poruchy

- psychóza
- afektívna porucha (hlavne u detí a starších pacientov)
- porucha spánku, insomnia
- stav zmätenosti
- halucinácie
- nervozita

Poruchy obličiek a močových ciest

- retencia moču

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

- depresia dýchania

Poruchy kože a podkožného tkaniva

- erytém
- ekzém
- pruritus
- edém, Quinckeho edém
- urtikária (potenciálne obrovská)
- fotosenzitívna reakcia
- hypohidróza, hyperhidróza
- purpura

Poruchy ciev

- ortostatická hypotenzia
- tromboflebitída (častejšia pri parenterálnom podaní)

Pri podávaní antipsychotík sa zaznamenali prípady venózne tromboembólie, vrátane prípadov pľúcnej embólie a prípadov hlbokaj venózne trombózy – frekvencia neznáma

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

- Predávkovanie sedatívnymi antihistaminikami je spojené s antimuskarínovými, extrapyramídovými a CNS účinkami.
- Keď stimulácia CNS prevláda nad CNS depresiou, ktorá sa vyskytuje s vyššou pravdepodobnosťou u detí alebo starších pacientov, spôsobuje ataxiu, rozrušenie, tremory, psychózy, halucinácie a záchvaty; môže sa tiež vyskytnúť hyperpyrexia. Potom môže nasledovať prehĺbenie kómy a kardiorespiračný kolaps.
- U dospelých je depresia CNS častejšia s ospalosťou, kómou a záchvatmi, ktoré progredujú do respiračného zlyhania a kardiovaskulárneho kolapsu.
- Po predávkovaní prometazínom sa často pozorovalo aj delírium a tachykardia.

V prípade predávkovania sa má zahájiť symptomatická liečba na špecializovanom oddelení. Podanie aktívneho uhlia v priebehu 2 hodín po predávkovaní prometazínom môže znížiť pravdepodobnosť delíria.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihistaminikum

ATC kód: R06AD02

Prometazín nemá antipsychotické účinky, nepôsobí v experimente na zvieratách antagonisticky na dopamínové receptory a *in vitro* má extrémne nízku afinitu k dopamínovým receptorom, značeným (3H-)haloperidolom. Preto sa nezvyšuje sekrécia prolaktínu, nie je ovplyvnená katalepsia alebo blokáda podmieneného reflexu úniku, nespôsobuje zníženie apomorfínovej alebo amfetamínovej hyperaktivity. Prometazín pôsobí antagonisticky na cholinergné, histamínové, alfa-adrenergé a sérotonínové receptory. Na niektoré z týchto účinkov vzniká pri dlhšej aplikácii tolerancia. Klinicky významné sú účinky antialergické, vegetatívne tlmivé, silné účinky sedatívne (upokojujúce) až účinky navodzujúce spánok. Prometazín pôsobí priaznivo pri niektorých dyskinetických syndrómoch a má antiemetické účinky. Analgetická účinnosť nebola u človeka s istotou preukázaná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia:

Prometazín sa úplne resorbuje z gastrointestinálneho traktu po perorálnom podaní. Z dôvodu výrazného efektu prvého prechodu pečeňou sa biologická dostupnosť pohybuje medzi 25 a 30 %. V plazme sa viaže u dospelých na 90 % a u detí na 70 % na plazmatické proteíny. Prometazín prechádza rýchlo placentárnou i hematoencefalickou bariérou. Hladina v krvi plodu je rovnaká ako hladina v krvi matky. Polčas eliminácie prometazínu z plazmy je od 10 do 14 hodín.

Biotransformácia a eliminácia:

Prometazín sa metabolizuje v pečeni a to z najväčšej časti na sulfoxid, z menšej časti na demetylované zlúčeniny. Metabolity sú farmakologicky neaktívne. Vylučovanie metabolitov prebieha z 50 až 60 % obličkami (menej než 1 % látky je vylučované v nezmenenej podobe) a z 10 až 22 % biliárne. Celkový klírens je okolo 1 l/min a je takmer bezvýhradne podmienený hepaticky. Podiel renálneho klírnsu (6 ml/min) je malý.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Hodnota LD₅₀ sa skúmala na rozličných druhoch zvierat a v závislosti od spôsobu podania. Po perorálnom podaní sa pohybuje u bežných laboratórnych zvierat od 400 mg/kg do 640 mg/kg. Zvieratá vykazovali pri dávke 50 až 150 mg/kg centrálnu excitáciu s tonicko-klonickými kŕčmi, ktoré boli čiastočne prerušované somnolentnými fázami.

Chronická a subchronická toxicita

Skúšky na subchronickú toxicitu (do doby 13 týždňov), vykonané na myšiach a laboratórnych potkanoch neukázali žiadne známky toxického pôsobenia látky.

Mutagenita a nádorová toxicita

Skúšky s liekom *in vitro* a *in vivo* vykonané za účelom detekcie génových a chromozómových mutácií a tzv. DNK – reparačný test (taurín) boli negatívne.

Dlhodobé výskumy na laboratórnych potkanoch a myšiach neukázali žiadne známky karcinogénneho účinku liečiva.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
zemiakový škrob
želatína
magnéziumstearát

obaľovacia sústava Opadry 03F21289 zelená
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C, chráňte pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a veľkosť balenia

OPA/AL/PVC/AL blister (neprehľadný kovového vzhľadu), písomná informácie pre používateľov, škatuľka.

Veľkosť balenia: 20 filmom obalených tabliet

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teofarma S.r.l., Via F.lli Cervi 8 - 27010 Valle Salimbene (Pavia), Taliansko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0289/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8.11.2001

Dátum posledného predĺženia: 19.09.2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

júni 2016.