

1. LEGEMIDLETS NAVN

Stemetil 5 mg tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Proklorperazinmaleat 5 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Offwhite til kremfargete tabletter med bikonveks overflate.

STEMETIL 5 er preget på den ene siden.

Tablettene er runde med diameter 6,4 mm.

Høyden er ca. 3,2 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Schizofreni. Kvalme og brekninger, svimmelhet (f.eks. Ménière's syndrom, labyrinthitis). Som adjuvans ved psykiske lidelser preget av langvarig/vedvarende angstfølelse. Adjuvans ved abstinenssymptomer hos alkoholikere og narkomane.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Individuelt, tilpasset den kliniske tilstand. Ved langtidsbehandling tilstrebes lavest mulig dosering, ev. forsøksvis medikamentfrie perioder, og å være meget restriktiv med tillegg av antiparkinsonmidler.

Kvalme og brekninger

Voksne:

Akutt: 4 tabletter à 5 mg straks, etterfulgt av 2 tabletter à 5 mg 2 timer senere. Deretter profylaktisk behandling.

Profylakse: 1-2 tabletter à 5 mg 2-3 ganger daglig.

Pediatrisk populasjon:

Kroppsvekt	Anbefalt dosering	Maksimal dosering (mg/dag)
under 9,0 kg (eller 2 år)	Ikke anbefalt	
9,0-13,0 kg	2,5 mg 1-2 ganger daglig	7,5
13,0-17,5 kg	2,5 mg 2-3 ganger daglig	10,0
17,5-38,5 kg	2-5 mg 3 ganger daglig, eller 5 mg 2 ganger daglig	15,0

Eldre:

Dersom bruk av Stemetil er nødvendig, anbefales dosejustering i denne populasjonen (se pkt. 4.4).

Vertigo (Ménière's syndrom, labyrinthitis)

1 tablett à 5 mg 3 ganger daglig, om nødvendig økning til 6 tabletter à 5 mg daglig. Etter noen uker gradvis reduksjon til 1 tablett à 5 mg 2 ganger daglig.

Som adjuvans ved psykiske lidelser preget av langvarig/vedvarende angstfølelse

1 tablett à 5 mg 3-4 ganger daglig, økende om nødvendig til maksimalt 2 tabletter à 5 mg 3-4 ganger daglig.

Psykosser

Initialt 25 mg daglig fordelt på 2 doser (f.eks. 10 mg morgen og 15 mg kveld) i ca. 1 uke, deretter økning med 10-15 mg hver 4. til 7. dag til adekvat virkning oppnås. Etter noen uker, reduksjon til effektiv vedlikeholdsterapi (75-100 mg/døgn). Doser på 250 mg og mer pr. døgn har vært anvendt i enkelte tilfeller.

4.3 Kontraindikasjoner

- Bevisstløshet.
- Redusert bevissthet forårsaket av akutt medikament- eller rusmiddelintoksikasjon.
- Benmargsdepresjon.
- Overfølsomhet overfor proklorperazin, andre fentiaziner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Bruk hos barn under 1 år på grunn av mulig sammenheng mellom fentiazinholdige produkter og krybbedød (sudden infant death syndrome, SIDS).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Tilfeller av overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylakse, urticaria og angioødem har vært rapportert ved bruk av Stemetil. Dersom allergiske reaksjoner oppstår, skal behandlingen med Stemetil seponeres og egnet symptomatisk behandling igangsettes (se pkt. 4.8).

Stemetil bør ikke brukes til pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, hypotyreose, hjertesvikt, feokromocytom, prostatahypertrofi eller til pasienter som tidligere har hatt agranulocytose.

Stemetil bør brukes med forsiktighet og dosen justeres ved behandling av pasienter med hjertekarsykdom, familieanamnese med forlenget QT-intervall, tromboflebitt, leversykdom, nedsatt respirasjonsfunksjon, myasthenia gravis, Parkinsons sykdom, epilepsi, diabetes mellitus, høy alder og demens.

Regelmessig kontroll av blodbildet anbefales da det er rapportert tilfeller av agranulocytose, nøytropeni og leukopeni ved bruk av fentiaziner. En mild leukopeni er sett hos opptil 30 % av pasientene som får langvarig høydosebehandling. Agranulocytose kan forekomme i sjeldne tilfeller. Tilfeller av uforklarlige infeksjoner eller feber kan skyldes bloddyskrasier og krever øyeblikkelig hematologisk utredning. Pasienter med nøytropeni bør overvåkes nøye for feber eller andre symptomer og tegn på infeksjon, og behandles umiddelbart hvis slike symptomer eller tegn oppstår. Behandlingen bør seponeres hos pasienter med alvorlig nøytropeni og antallet hvite blodceller (WBC) følges opp frem til normalisering.

Nevroleptiske fentiaziner kan potensere forlengelse av QT-intervall, noe som øker risiko for potensielt alvorlige ventrikulære arytmier av typen torsades de pointes og plutselig død, QT-forlengelsen blir forverret ved samtidig bradykardi, hypokalemi, medfødt eller annen legemiddelindusert QT-forlengelse. Hvis den kliniske situasjonen tillater det, bør kliniske undersøkelser og laboratorieprøver utføres for å utelukke mulige risikofaktorer før oppstart og under behandling med nevroleptika (se pkt. 4.8).

Svært sjeldne tilfeller av QT-intervallforlengelse er rapportert med Stemetil, noe som øker risikoen for alvorlig ventrikulær arytmi (for eksempel torsade de pointes) og plutselig død.

Det anbefales at det gjøres en EKG som del av den initielle evalueringen av pasienter som behandles med nevroleptiske legemidler og jevnlig under behandlingen som klinisk indisert.

Preeksisterende hjertesykdom, høy alder, hypokalemi og samtidig bruk av trisykliske antidepressiva kan predisponere. Det er enkelte rapporterte tilfeller av plutselig død, der hjerte er mulig årsak i tillegg

til tilfeller med uforklarlig død hos pasienter som er behandlet med nevroleptiske fentiaziner (se pkt. 4.8 bivirkninger).

I randomiserte placebokontrollerte kliniske studier med eldre demenspasienter som ble behandlet med bestemte atypiske antipsykotika, ble det sett 3 ganger økning i risikoen for cerebrovaskulære hendelser. Mekanismen bak dette er ukjent. En økt risiko med andre antipsykotika eller i andre populasjoner kan ikke utelukkes. Stemetil bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for slag.

Økt dødelighet hos eldre pasienter med demens

Data fra to store observasjonsstudier viste at eldre pasienter med demens som blir behandlet med antipsykotika har en liten økt risiko for død sammenlignet med de som ikke blir behandlet. Dataene er ikke tilstrekkelige til å kvantifisere risikoen, og årsaken til den økte risikoen er ikke kjent. Selv om dødsårsakene i kliniske studier med atypiske antipsykotika varierte, så de fleste dødsfallene ut til å være av enten kardiovaskulær (f.eks. hjertesvikt, plutselig død) eller infeksjøs (f.eks. lungebetennelse) natur (se pkt. 4.8).

Stemetil er ikke godkjent for behandling av demens-relaterte atferdsforstyrrelser.

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) er rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med Stemetil og forebyggende tiltak iverksettes.

Stemetil har vært forbundet med dystoniske reaksjoner, særlig etter kumulativ dosering på 0,5 mg/kg.

Priapisme er rapportert hos pasienter behandlet med Stemetil. Pasienter som utvikler unormalt langvarige eller hyppige og smertefull ereksjoner bør oppsøke umiddelbar medisinsk hjelp (se pkt. 4.8).

Gulsott

Gulsott er sett hos en veldig liten prosentandel av pasienter behandlet med nevroleptika. Tilstanden har som oftest vært reversibel når behandlingen avsluttes, men ekstremt sjeldne tilfeller av progressiv leversykdom har blitt rapportert. I de fleste tilfeller har gulsott oppstått mellom én til fire uker etter oppstart av behandling.

Prodromale symptomer med feberfrysninger, malaise, fatigue, myalgi, artralgi, gastrointestinale plager og kløe har i gjennomsnitt kommet 7-10 dager før gulsott. Nevroleptisk gulsott har de samme biokjemiske og andre karakteristika som ved obstruktiv gulsott og er assosiert med obstruksjon av canaliculi forårsaket av galletromber. Den hepatotoksiske effekten av fentiaziner er ikke fullstendig forstått, men kan involvere en kombinasjon av fysiokjemikalske, immunmedierte og direkte toksiske effekter. Forbigående unormalheter i leverfunksjonstester kan oppstå i fravær av gulsott. Behandling bør stoppes ved utvikling av gulsott (se pkt. 4.8).

Initialt og hos eldre eller dehydrerte personer må man være oppmerksom på faren for blodtrykksfall og kollaps (til behandling av hypertensive kriser brukes noradrenalin), sedasjon og ekstrapyramidale bivirkninger (se pkt. 4.8).

Ved langvarig antipsykotikabehandling må vedlikeholdsdosen ikke være høyere enn strengt nødvendig og pasientene bør kontrolleres regelmessig hver 3. måned. Akutte ekstrapyramidale bivirkninger kan kontrolleres ved dosereduksjon og/eller innsettende behandling med antiparkinsonmiddel. Antiparkinsonmidler bør også brukes kortvarig profylaktisk ved doseringer som medfører stor risiko for slike bivirkninger. Man bør være observant overfor tidligere symptomer på tardive dyskinesier, særlig hos eldre og barn. Det er økt risiko for legemiddelindusert parkinsonisme, spesielt ved langvarig bruk. Dette er sannsynligvis spesielt alvorlig hos eldre og barn.

Malignt nevroleptikasyndrom

I likhet med andre antipsykotiske midler, er proklorperazin satt i sammenheng med sjeldne tilfeller av malignt nevroleptikasyndrom. Ved høy feber skal muligheten for malignt nevroleptikasyndrom (NMS)

vrderes. Andre kliniske tegn på NMS er blekhet, hypertermi, autonom dysfunksjon, endret bevissthet og muskelstivhet. Hvis dette inntreffer, skal behandling med proklorperazin seponeres umiddelbart og egnede medisinske tiltak igangsettes.

Abstinenser kan oppstå etter behandling uavhengig av dose. Symptomer inkluderer kvalme, oppkast, hodepine, angst, agitasjon, dyskinesi, forstyrrelser i temperaturregulering og insomni. Seponering av behandling bør foregå gradvis og under medisinsk oppfølging.

Det er risiko for respirasjonsdempende effekt hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) eller ved samtidig bruk av andre legemidler med CNS-dempende effekt (se pkt. 4.5 og 4.8).

Pasienter som behandles med proklorperazin for kroniske mentale lidelser bør gjennomgå jevnlige øyeundersøkelser.

Øyeforandringer og pigmenteringslidelser (utvikling av metallisk grå-lilla farge på eksponert hud) har blitt sett hos enkelte individer, hovedsakelig hos kvinner, som har blitt kontinuerlig behandlet med fentiaziner inkludert klorpromazin i lengre perioder (fire til åtte år). Dette kan potensielt oppstå ved Stemetilbehandling (se pkt. 4.8).

Kontakt med hud kan i sjelde tilfeller gi hudsensitivisering hos dem som jevnlig håndterer legemidler med bestemte fentiaziner. Hudutslett av ulike typer kan også oppstå hos behandlede pasienter. Pasienter på høydose behandling bør advares mot at de kan utvikle fotosensibilisering ved soleksposering og bør unngå direkte sollys.

Hyperglykemi og glukoseintoleranse er rapportert hos pasienter som behandles med Stemetil. Det er anbefalt å sjekke pasienten for diabetes før behandlingen startes eller endres. Pasienter med diagnosen diabetes mellitus eller som har risikofaktorer for å utvikle diabetes som behandles med Stemetil, bør få egnet glykemisk oppfølging under behandling (se pkt. 4.8). Det anbefales å teste med jevne mellomrom for å identifisere pasienter som har utviklet diabetes etter oppstart av behandlingen.

Forsiktighet tilrådes hos pasienter med takykardi og ikke-kompensert hjertesykdom, samt hos pasienter som behandles med antihypertensive midler. Forsiktighet må utvises hos pasienter med ubehandlet trangvinkelglaukom og tendens til urinretensjon.

Hyppige kontroller ved langtidsbehandling (hver 3. måned) med hensyn til utvikling av bivirkninger i form av tardive dyskinesier, munntørrehet, tann- og slimhinneskader og tendens til overvekt.

Kombinasjon med alkohol bør unngås.

Samtidig bruk av andre nevroleptika bør unngås.

Pediatrisk populasjon

Forsiktighet bør utvises ved dosering/behandling av barn. Før behandling må det utelukkes akutt somatisk sykdom som kan føre til hurtig vekttap, f.eks. dehydrering, da dette øker muligheten for at barn kan få kramper eller ekstrapyramidale reaksjoner. Det anbefales derfor ikke til barn under 2 år, unntatt i livstruende situasjoner. Stemetil bør ikke brukes i situasjoner hvor undertrykkelse av brekninger kan vanskeliggjøre diagnostisering av en ev. primærlidelse, f.eks. brekninger hos barn med Reyes syndrom.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemiddelet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hemmere av sentralnervesystemet/alkohol/analgetika

Pasienters reaksjon på alkohol og andre sentralnervøse hemmere som for eksempel hypnotika, sedativa og sterke smertestillende midler kan forsterkes ved bruk av fentiaziner. Samtidig bruk av

narkotiske analgetika kan forårsake hypotensjon i tillegg til hemming av sentralnervesystemet og respirasjonen. Additive bivirkninger kan oppstå hos pasienter behandlet med monoaminoksidasehemmere, antidepressiva (SSRIs, SNRIs, trisykliske antidepressiva) og analgetika (opioider).

Redusert årvåkenhet kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Unngå inntak av alkoholholdig drikke og legemidler som inneholder alkohol. Stemetil kan forsterke virkningen av alkohol.

ACE-hemmere/Tiazid-diuretika

Hypotensjon kan forekomme som resultat av additiv eller synergistisk virkning.

Antihypertensiva

Den antihypertensive virkningen av guanetidin (ved hemming av neuronalt opptak), klonidin og muligens andre antiadrenergika kan blokkeres. Klonidin kan redusere den antipsykotiske virkningen av fentiaziner.

Metrizamid

Fentiaziner kan predisponere for metrizamidinduserte krampeanfall. Fentiaziner bør seponeres 48 timer før, eller minst 24 timer etter myelografi.

Adrenalin og andre sympatikomimetika

Fentiaziner kan motvirke virkningen av adrenalin og andre sympatikomimetika og kan forårsake alvorlig hypotensjon. Bruk av adrenalin bør unngås ved behandling av hypotensjon hos pasienter som behandles med Stemetil på grunn av muligheten for en paradoksal ytterligere reduksjon av blodtrykket (se pkt. 4.9).

Levodopa

Fentiaziner kan hemme antiparkinsoneffekten av L-Dopa.

Antikolinergika

Kolinerg blokkering kan forsterkes når fentiaziner administreres samtidig med antikolinerge midler, spesielt hos eldre pasienter. Nøyaktig kontroll og nøyaktig dosejustering trengs når fentiaziner brukes sammen med andre antikolinergika eller spasmolytika. Antikolinergika kan redusere den antipsykotiske effekten til nevroleptika og øke den milde nevroleptiske effekten og potensielt føre til tåkesyn, munntørrehet, konstipasjon, heteslag, urinretensjon og endret mental status (deleirium, hallusinasjoner, agitasjon, rastløshet). Enkelte tilfeller av alvorlige livstruende interaksjoner har blitt rapportert.

Antikoagulantia

Fentiaziner kan endre effekten av antikoagulantia.

Cimetidin

Cimetidin kan øke plasmakonsentrasjonen av fentiaziner.

Antacida/antidiaré-midler

Samtidig administrasjon kan påvirke absorpsjonen av fentiaziner. Antacida bør administreres minst 1 time før eller 2-3 timer etter fentiaziner.

Antidiabetika

Fentiaziner har i sjeldne tilfeller blitt assosiert med dårlig blodsukkerkontroll hos diabetespasienter og redusert respons på diabeteslegemidler. Blodglukoseverdier hos diabetespasienter bør monitoreres spesielt ved oppstart og seponering av antipsykotisk behandling og dosering av antidiabetika justeres om nødvendig (se pkt. 4.4).

Amfetamin/appetittstimulerende midler

Samtidig bruk kan gi antagonistisk farmakologisk effekt. Den appetittdepressive effekten og andre effekter av amfetaminer motvirkes av fentiazinnevroleptika.

Barbiturater

Samtidig bruk av fentiaziner og barbiturater kan redusere plasmakonsentrasjonen og terapeutisk effekt av begge legemidler.

Deferoksamin

Samtidig administrering av deferoksamin og proklorperazin kan forårsake forbigående hjernelidelser som karakteriseres av bevisstløshet i 48 til 72 timer.

Litium

Litium kan påvirke absorpsjonen av nevroleptika. Alvorlig nevrotoksisitet har blitt rapportert hos pasienter behandlet med litium i tillegg til et fentiazin. I noen tilfeller irreversibelt. Litiumtoksisitet i kombinasjon med fentiaziner kan øke risikoen for malignt nevroleptikasyndrom. Pasienter som får denne kombinasjonsbehandlingen bør overvåkes nøye for tidlige tegn på neurologisk toksisitet og behandlingen seponeres umiddelbart dersom slike tegn oppstår.

Proklorperazin kan redusere effekten til dopaminerge behandlinger mot Parkinson. Samtidig bruk av dopaminerge legemidler og anti-dopaminerge behandlinger bør generelt unngås da dette kan resultere i ekstrapyramidale reaksjoner og forverring av symptomene på Parkinsonssykdom. Antikolinerge antiparkinson legemidler bør brukes istedenfor dopaminerge legemidler for behandling av fentiazininduserte ekstrapyramidale symptomer.

Det er økt risiko for arytmier når nevroleptika brukes samtidig med legemidler som forlenger QT-intervallet, inkludert visse antiarytmika, antidepressiva, andre antipsykotika og legemidler som forårsaker elektrolyttubalanse (se pkt 4.8).

Samtidig bruk av legemidler som kan forlenge QT-intervallet eller påvirke elektrolyttbalansen anbefales ikke.

Legemiddelkombinasjoner som krever forholdsregler: Farmakokinetisk interaksjon - CYP2D6 substrater

Fentiaziner er potente CYP2D6-hemmere. Farmakokinetisk interaksjon med CYP2D6-substrater kan forekomme f.eks. mange typer antidepressiva som amitriptylin/amitriptylinoksid (trisykliske antidepressiva) og betablokkere. Serumkonsentrasjoner øker og dermed øker også potensialet for bivirkning. Samtidig bruk av proklorperazin med trisyklisk antidepressiva kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av en eller begge legemidlene i tillegg til bivirkninger. Økt risiko for alvorlige bivirkninger slik som tardive dyskinesier, forlengelse av QT-intervallet og overdreven antikolinerge effekter har blitt rapportert. Pasienter bør overvåkes for doseavhengige bivirkninger (se pkt. 4.8). Ved samtidig bruk med betablokkere kan plasmanivåer av begge interagerende legemidler øke. Dosereduksjon er anbefalt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Tilgjengelig data fra dyrestudier er utilstrekkelige for å fastslå risiko for reproduksjonstoksisitet.

Det er ingen tilstrekkelige og velkontrollerte studier hos gravide kvinner. Pasienter bør anbefales å kontakte lege dersom de skulle bli gravide eller planlegger å bli gravid mens de bruker Stemetil. Sikkerhet for bruk av Stemetil under graviditet er ikke klarlagt og anbefales ikke brukt hos gravide med unntak av tilfeller der lege vurderer at bruk av legemidlet er nødvendig og at de potensielle fordelene oppveier de potensielle risikoene.

Nyfødte barn som eksponeres for antipsykotika (inkludert Stemetil) under siste trimester av graviditeten kan få bivirkninger som inkluderer ekstrapyramidale symptomer og/eller seponeringssymptomer, med varierende alvorlighetsgrad og varighet etter fødselen.

Det er rapportert agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, ulike grader av respirasjonsforstyrrelser, fra takypné til respiratorisk distress, bradykardi, takykardi, , vanskeligheter med matinntak, mekoniumileus, forsinket passasje av mekonium, oppblåsthet, paradoksal hypereksitabilitet, skjelvinger og lav apgarskår. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye for å planlegge hensiktsmessig behandling (se pkt. 4.8).

Amming

Proklorperazin går over i morsmelk. Det er mulig at barn som ammes kan påvirkes. Preparatet skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data for effekt av Stemetil på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Stemetil har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Den kan forårsake døsighet, tåkesyn og svimmelhet. Pasienter skal advares mot at døsighet kan oppstå de første dagene av behandlingen og anbefales å ikke kjøre bil eller bruke maskiner. I tillegg svekker antikolinerge effekter i øyet (akkomodasjonsforstyrrelser, mydriasis) evnen til å reagere.

4.8 Bivirkninger

De fleste bivirkninger oppstår som resultat av de farmakologiske effekter og er derfor doseavhengige. De opptrer sjelden ved lave doser < 15-20 mg. Bivirkningsfrekvensen varierer avhengig av dosering, behandlingstid og indikasjoner.

Toleranse mot den initiale sedative effekt inntreffer raskt hos de fleste pasienter.

Hjertesykdommer: Takykardi, supraventrikulære arytmier. Forlenget QT-intervall. Det er rapportert om enkelttilfeller av plutselig død med mulig kardiovaskulært opphav (se pkt. 4.4). Ventrikulære arytmier som torsades de pointes, ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi og hjertestans er klasseeffekter av nevroleptika (se pkt. 4.4).

Karsykdommer: Ortostatisk hypotensjon, embolisme, inkludert tilfeller av lungeemboli og tilfeller med dyp venetrombose - ukjent frekvens (se pkt. 4.4).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer: Hemolytisk anemi, aplastisk anemi og agranulocytose. Ukjent frekvens: Trombocytopeni (inkludert trombocytopenisk purpura) og eosinofili. Leukopeni har vært rapportert.

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Anafylaktiske reaksjoner, overfølsomhetsreaksjoner slik som angioødem og urtikaria.

Nevrologiske sykdommer: Det er rapportert om ekstrapyramidale effekter inkludert akinesi, parkinsonisme, akatisi og dystoni etter behandling med nevroleptiske fentiaziner som proklorperazin (se pkt. 4.4). Dosereduksjon og ev. tillegg av antiparkinsonmiddel i begrenset tidsrom, vanligvis helst ikke lenger enn 2-3 måneder, bedrer ofte symptomene. Akatisi reagerer ofte dårligere på antiparkinsonmidler enn de parkinsonlignende symptomer. Tardive dyskinesier av mer eller mindre irreversibel art. Dosen reduseres, og gradvis seponering av medikamentet overveies. Vanlige antiparkinsonmidler forverrer dyskinesiene. Anfall.

Gastrointestinale sykdommer: Antikolinerge effekter slik som munntørrehet, forstoppelse og paralytisk ileus kan forekomme. Kvalme.

Sykdommer i nyre og urinveier: Vannlatingsbesvær. Risiko for urinretensjon.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: Nesetetthet.

Øyesykdommer: Lysoverømfintlighet, særlig i den lyse årstid. Melanose, som pigmentavleiring i kornea og linsen. Akkomodasjonsparese, sløret syn, utvidelse eller sammentrekning av pupillene. Korneal avleiring, katarakt og retinopati.

Hud- og underhudssykdommer: Pigmentlidelse (utvikling av metallisk grå-lilla farge på eksponert hud). Urtikaria, eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme, kontaktdermatitt, angionevrotisk ødem.

Endokrine sykdommer: Vektøkning. Hypo-hypertermi. Menstruasjonsforstyrrelser, hyperprolaktinemi som kan resultere i galaktoré.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer: Priapisme, erektil dysfunksjon, ejakulasjonsforstyrrelse.

Sykdommer i lever og galleveier: Ikterus har vært rapportert. Kolestatisk gulsott, unormale leverfunksjonstester (se pkt 4.4).

Psykiatriske lidelser: Somnolens, som regel av kort varighet. Depressive reaksjoner, akutte forvirringstilstander, agitasjon, insomnia, svimmelhet.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer: Hyponatremi og uhensiktsmessig utskillelse av antidiuretisk hormon. Hyperglykemi eller svekket glukosetoleranse (se pkt. 4.4).

Undersøkelser: Unormalt EKG, vanligvis benign, inkludert forlenget QT-intervall på EKG, ST-segmentdepresjon på EKG, unormal U-bølge på EKG, unormal T-bølge på EKG (se pkt. 4.4).

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Malignt nevroleptika syndrom. Hypotermi og hypertermi (nedsatt termoregulering), abstinens syndrom (se pkt. 4.4).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

- Malignt nevroleptikasyndrom (NMS): Feber, endret mental status, muskelrigiditet og autonom dysfunksjon
- Forlengelse av QT-intervall på EKG: En forsinkelse i repolariseringen av hjertet (forlengelse av QT-intervall: varigheten fra depolarisering av ventrikel til påfølgende repolarisering) observert på EKG og skaper et elektrofysiologisk miljø som favoriserer utviklingen av hjertearytmier, mest tydelig torsade de pointes (TdP)
- Tardiv dyskinesi: Manifesterer seg som ufrivillige bevegelser som påvirker orofacial- og tungemuskulatur, og mindre vanlig kroppsstamme og ekstremiteter. Dersom dette oppstår er det vanligvis, men ikke nødvendigvis, etter forlenget eller høy dosering. Kan også oppstå etter avsluttet behandling. Doseringen bør derfor holdes lav når dette er mulig.
- Ekstrapyramidale effekter: inkludert dystoni, akatisi og parkinsonisme, som oppstår mer akutt i tillegg til kroniske manifestasjoner med tardiv akatisi og tardive dyskinesier.

Spesielle pasientgrupper:

Pediatrik populasjon: Symptomer på neonatal abstinens (se pkt. 4.6).

Følgende symptomer kan oppstå hos nyfødte som er eksponert for Stemetil under siste trimester av graviditeten: tremor, muskel-skjelettstivhet og/eller asteni, somnolens, agitasjon, respirasjonsforstyrrelser, bradykardi, takykardi, abdominal distensjon, forstoppelse og vanskeligheter med matinntak.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Tretthet eller bevisstløshet og koma, kramper, mydriasis, kardiovaskulære symptomer (relatert til risiko for forlenget QT-intervall), slik som hypotensjon, ventrikulær takykardi, EKG-endringer, ventrikulær arytmi, respirasjonsdepresjon og hypotermi. Antikolinergt syndrom som forårsaker flushing, tørr hud, mydriasis, endret mentalstatus og feber kan forekomme. Alvorlige ekstrapyramidale symptomer, inkludert parkinsonsyndrom kan forekomme. Ekstrapyramidale forstyrrelser ledsaget av rastløshet eller agitasjon, CNS-depresjon. Kretsløpsvikt.

Behandling

Ventrikkeltømming hvis alvorlig forgiftning og det er relativt kort tid siden inntak, aktivt kull og symptomatisk behandling. Frie luftveier, da disse kan trues av ekstrapyramidale dystonier. Hypotensjon kan behandles med noradrenalin (adrenalin må ikke anvendes). Ingen spesifikk antidot finnes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: lavdosenevroleptikum, ATC-kode: N05A B04

Virkningsmekanisme

Antatt hovedeffekt ved reseptorblokade av katekolaminer, særlig dopamin i CNS. Den antiemetiske effekt skyldes proklorperazinets blokkering av kjemoreseptor trigger sonen.

Farmakodynamiske effekter

Sterk antipsykotisk, sterk spesifikk dempende, og svak sedativ-hypnotisk virkning. Sterk antiemetisk effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Store individuelle variasjoner. Absorberes fra gastrointestinaltraktus. Biotilgjengeligheten er lav (0-16 %) ved peroral administrering pga. first-pass effekt.

Distribusjon

Store individuelle variasjoner. Distribueres til hele kroppen og passerer blod-hjernebarrieren. Høyere konsentrasjoner oppnås i hjernen enn i plasma. Maks. plasmakonsentrasjon oppnås etter 2-4 timer. Proteinbinding ca. 90-95 %.

Biotransformasjon

First-pass metabolisme fra tarmveggene og leveren til en mengde aktive og inaktive metabolitter. Mesteparten metaboliseres. Halveringstiden er ca. 7 timer med store individuelle forskjeller.

Eliminasjon

I urin og feces.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke vist negative effekter på antall fostre, vekt og misdannelser hos rotte etter administrering av proklorperazin.

Ved vurdering av misdannelser, skjelettutvikling og avvikelser har proklorperazin ikke vist negativ effekt på fosterutvikling eller fødselsvekt hos ape.

Hos kanin har proklorperazin vist å forårsake mindre kull, flere aborter og lavere fødselsvekt, men ingen misdannelser.

Ingen mutagen effekt er påvist in vitro på *Salmonella typhimurium* i AMES test.
Hos rotte og kanin er det påvist maternell anoreksi og vekttap.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat,
maisstivelse,
magnesiumstearat,
vannfri kolloidal silika.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger à 25 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

For å unngå hudsensibilisering hos dem som ofte håndterer legemidler med fentiaziner, skal forsiktighet utvises for å unngå hudkontakt (se pkt. 4.8).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Atnahs Pharma Netherlands B. V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

3629

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6. desember 1957

Dato for siste fornyelse: 2. august 2007

10. OPPDATERINGSDATO

30.04.2024