

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prothazin 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje promethazini hydrochloridum 25 mg.
Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 20,1 mg sacharózy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

potahovaná tableta

Popis přípravku: Kulaté bikonvexní potahované tablety zelené barvy, průměr tablet 5,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Úzkost, napětí a stavy excitace, alergická onemocnění a reakce, spastická bronchitida, astma, premedikace před diagnostickými a léčebnými zákroky, zvracení, poruchy spánku u dospělých, dospívajících a dětí od 10 let věku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Celková denní dávka nemá u dospělých pacientů přesáhnout 150 mg (v psychiatrických indikacích může výjimečně krátkodobě dosáhnout až 200 mg).

Alergická onemocnění a alergické reakce

Dospělí, dospívající a děti nad 10 let: 2-3x denně 25 mg nebo 25 mg před spaním. Celková denní dávka se pohybuje u dospělých v rozsahu do 100 mg/den. Mezi dvěma dávkami by mělo uplynout 6 hodin.

Nauzea a zvracení

Dospělí, dospívající a děti nad 10 let věku: preventivně nejprve 25 mg Prothazinu a dále podle potřeby 25 mg každých 4-6 hodin.

Excitace, neklid, napětí a premedikace před celkovou anestezii

Dospělí: 25-50 mg večer před spaním (resp. večer před chirurgickým nebo diagnostickým výkonem).
Dospívající a děti od 10 let věku: 25 mg večer před spaním (resp. večer před chirurgickým nebo diagnostickým výkonem). Při akutních stavech neklidu je možné krátkodobě podávat Prothazin i v dávkách vyšších do celkové dávky 150-200 mg/den.

Poruchy spánku

Dospělí: 25-50 mg večer před spaním

Dospívající a děti od 10 let věku: 25 mg večer před spaním.

U starších pacientů se používá dávkování těsně pod střední dávkou pro dospělé, tj. cca polovina horní hranice dávek pro dospělé.

Způsob podání

Přípravek se doporučuje užít při jídle, nekousat, nedrtit a zapít malým množstvím tekutiny. Nezapijet však kávou, silným čajem a po dobu užívání nepít alkoholické nápoje. Délka léčby závisí na indikaci, pro kterou je přípravek podáván.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku, antihistaminika nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- agranulocytóza indukovaná jinými fenothiaziny v anamnéze

- riziko retence moči ve vztahu k onemocněním uretry nebo prostaty
- riziko glaukomu s uzavřeným úhlem
- kojení (viz bod 4.6)
- současné užívání sulpiridu nebo sultopridu (viz bod 4.5)
- útlum kostní dřeně
- děti do 10 let
- intoxikace látkami tlumícími CNS
- anamnéza léčby inhibitory MAO v posledních 2 týdnech.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Pokud při léčbě tabletami promethazin-hydrochloridu přetrvávají příznaky alergie nebo se zhoršují (respirační tíseň, otok, kožní projevy, apod.) nebo pokud jsou přítomny známky virového onemocnění, je třeba léčbu přehodnotit.

Léčbu příležitostné nebo přechodné nespavosti tabletami promethazin-hydrochloridu je nutno přehodnotit, pokud nespavost trvá déle než 5 dní. To může být známkou nějakého základního onemocnění, které by mělo být pokud možno identifikováno a příslušným způsobem léčeno.

V případě prokázané kožní senzibilizace k promethazin-hydrochloridu může dojít ke zkřížené senzibilizaci po systémovém podání fenothiazinů (včetně promethazin-hydrochloridu).

Opatření pro použití

U pacientů s epilepsií by měla být posílena monitorace (klinická a EEG, je-li to nezbytné), kvůli možnosti snížení epileptogenního prahu.

Promethazin-hydrochlorid by měl být podáván opatrně:

- u starších pacientů se/s:
 - o zvýšenou citlivostí na ortostatickou hypotenzi, vertigo a sedaci
 - o chronickou zácpou (riziko paralytického ilea)
 - o možnou hypertrofií prostaty
- u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (fenothiaziny mohou způsobit tachykardii a hypotenzi)
- u pacientů s postižením respiračních funkcí, např. CHOPN, spánková apnoe (pro zvýšené riziko potenciálně fatální respirační deprese)
- u pacientů se závažnou insuficiencí jater a/nebo se selháním ledvin (pro riziko kumulace).

Interval QT

Vzhledem k tomu, že fenothiaziny mohou prodloužit interval QT, se u léčených pacientů s výraznou bradykardií, kardiovaskulárním onemocněním, dědičnou formou prodloužení intervalu QT a souběžným použitím s jinými přípravky vedoucím k prodloužení intervalu QT doporučuje opatrnost.

Zvýšená úmrtnost u starších pacientů s demencí

Údaje ze dvou velkých observačních studií ukázaly, že starší pacienti s demencí léčení antipsychotiky mají mírně zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s těmi, kteří antipsychotika neužívají. Z dostupných údajů však nelze spolehlivě odhadnout přesnou míru rizika a i jeho příčina zůstává neznámá. Prothazin není určen k léčbě poruch chování způsobených demencí.

Zvýšené riziko cerebrovaskulární příhody

V randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s demencí léčených některými atypickými antipsychotiky bylo pozorováno přibližně 3násobné zvýšení rizika vzniku cerebrovaskulárních nežádoucích příhod. Mechanismus, který vede ke zvýšení tohoto rizika, není známý. U ostatních antipsychotik nebo jiných skupin pacientů nelze toto zvýšené riziko vyloučit. Prothazin by měl být používán s opatrností u pacientů s rizikovými faktory mozkové mrtvice.

Riziko tromboembolismu

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu. Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro žilní tromboembolismus, měly by být před i během léčby Prothazinem tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

Důrazně se doporučuje nepít alkohol a neužívat jiné léčivé přípravky obsahující alkohol po dobu léčby (viz bod 4.5).

Při uvážení fotosenzitivního účinku fenothiazinů je nutné se během léčby vyhýbat vystavení se slunci.

Tablety Prothazin obsahují sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance fruktózy, malabsorpce glukózy a galaktózy, nebo insuficience sacharózo-izomaltázové deficienci by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Promethazin-hydrochlorid podléhá rozsáhlému metabolismu v játrech. Současné podání s haloperidolem může zvýšit koncentraci haloperidolu v ustáleném stavu díky inhibici metabolismu prostřednictvím CYP2D6.

Současné podání s následujícími léky může vést ke snížené účinnosti promethazin-hydrochloridu:

- anticholinergika (také zesilují anticholinergní nežádoucí účinky)
- kabergolin
- dehydroepiandrosteron.

Současné podání s následujícími léky může vést ke zvýšené koncentraci promethazin-hydrochloridu v séru:

- duloxetin (inhibice metabolismu fenothiazinů prostřednictvím CYP2D6)
- inhibitory monoaminoxidázy.

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí v případě, že se promethazin používá souběžně s jinými přípravky vedoucími k prodloužení intervalu QT, včetně léčivých přípravků, jako jsou antipsychotika, tj. některé fenothiaziny (chlorpromazin, levomepromazin), benzamidy (sulpirid, amisulprid, tiaprid), pimozid, haloperidol, droperidol, citalopram, halofantrin, methadon, pentamidin, moxifloxacin, oktretid a isradipin.

Současné podání s následujícími léky může vést ke zvýšené toxicitě:

- fenytoin – zvýšení hladin fenytoinu
- pupalkový olej, metrizamid, tramadol – zvýšené riziko křečí

Současné podání s meperidinem může zesílit jeho pozdější analgetický účinek.

Alkohol zesiluje sedativní efekt H₁ antihistaminik. Zhoršení bdělosti může vést k nebezpečí při řízení vozidel nebo při obsluze strojů. Během léčby se doporučuje nepožívat alkohol a neužívat léčivé přípravky obsahující alkohol.

Ke zvýšení rizika útlumu centrální nervové soustavy může dojít při současném podávání s jinými přípravky s tlumivým účinkem na centrální nervový systém, jako jsou antidepresiva se sedativním účinkem, barbituráty, benzodiazepiny, klonidin a příbuzné přípravky, hypnotika, deriváty morfinu (analgetika a antitusika), methadon, neuroleptika a anxiolytika. Zhoršení bdělosti může vést ke vzniku rizika při řízení vozidel nebo při obsluze strojů.

S atropinem související nežádoucí účinky (např. retence moči, zácpa a sucho v ústech) se mohou objevit při současném podávání atropinu nebo látek s atropinu podobným účinkem, jako jsou tricyklická antidepresiva, anticholinergika, antiparkinsonika, antispasmodika s podobným účinkem jako atropin, disopyramid a fenothiazinová neuroleptika.

Promethazin-hydrochlorid narušuje screeningové spektrofotometrické testy na salicyláty, založené na metodě podle Trindera.

Promethazin-hydrochlorid může vést k falešné pozitivitě nebo falešné negativitě výsledků testů založených na imunologické reakci mezi humánním choriongonadotropinem (HCG) a anti-HCG.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Malformace (1. trimestr):

- Nejsou k dispozici žádné spolehlivé údaje týkající se teratogeneze u zvířat.
- V dosavadní klinické praxi použití promethazin-hydrochloridu během omezeného počtu těhotenství neodhalilo zjevně žádný zvláštní malformační nebo fetotoxický účinek. Nicméně, dodatečné studie jsou nutné ke zhodnocení důsledků expozice během těhotenství.

Fetotoxicita (2. a 3. trimestr):

U novorozenců matek, které byly po dlouhou dobu léčeny vysokými dávkami anticholinergních antihistaminik, jako je promethazin-hydrochlorid, byly vzácně pozorovány atropinu podobné účinky jako tachykardie, neurologické poruchy a zažívací problémy (jako abdominální distenze, ileus způsobený mekoniem, opožděné vyprazdňování mekonia a obtíže při zahájení krmení).

Vzhledem k těmto údajům je jako bezpečnostní opatření nutné vyhnout se podávání tohoto léčivého přípravku během prvního trimestru těhotenství. Po prvním trimestru je třeba přípravek podávat, jen pokud je to nezbytné. Během 3. trimestru musí být použití omezeno jen na cílené použití.

Pokud je tento léčivý přípravek podáván ke konci těhotenství, doporučuje se monitorování srdečních, respiračních, neurologických a trávicích funkcí novorozence.

Kojení

Není známo, zda se promethazin-hydrochlorid vylučuje do mateřského mléka. Při zvážení možnosti sedace nebo paradoxní excitace u novorozence, a dále i rizika spánkové apnoe způsobené promethazin-hydrochloridem, nesmí být tento léčivý přípravek během kojení užíván.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti řídící a obsluhující stroje musí být upozorněni na riziko vzniku ospalosti, zhoršení reakčního času a zhoršení schopnosti soustředění, které jsou spojeny s užíváním tohoto léčivého přípravku, a to zejména na počátku léčby.

Tento jev je zesílen požitím alkoholických nápojů a léčivých přípravků obsahujících alkohol.

Když je promethazin-hydrochlorid podáván k symptomatické léčbě projevů alergie, je výhodnější začít s podáváním navečer.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky při podávání promethazin-hydrochloridu mají obvykle vztah k neurovegetativním účinkům, k útlumu CNS, antimuskarinovým účinkům a k reakcím hypersenzitivity.

Nežádoucí účinky léčby promethazin-hydrochloridem jsou níže klasifikovány podle tříd orgánových systémů MedDRA:

Poruchy krve a lymfatického systému

- leukocytopenie, neutropenie, agranulocytóza
- trombocytopenie– frekvence výskytu: není známo
- hemolytická anemie.

Srdeční poruchy

- palpitace
- tachykardie
- prodloužení intervalu QT, torsade de pointes – frekvence výskytu: není známo

Poruchy oka

- poruchy akomodace
- mydriáza
- rozmazané vidění.

Gastrointestinální poruchy

- zácpa.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- suché sliznice.

Poruchy jater a žlučových cest

- hepatitida.

Poruchy imunitního systému

- anafylaktický šok.

Vyšetření

- zvýšená tělesná teplota.

Poruchy nervového systému

- sedace, somnolence (výraznější na začátku léčby)
- poruchy rovnováhy
- závrat'
- poruchy paměti
- poruchy pozornosti
- abnormální koordinace
- tremor (častěji u pacientů pokročilejšího věku)
- agitovanost, podrážděnost
- neklid
- křeče (zejména u epileptiků a pacientů s poškozením mozku)
- akatizie
- dyskineze
- neuroleptický maligní syndrom– frekvence výskytu: není známo
- psychomotorická hyperaktivita– frekvence výskytu: není známo

Psychiatrické poruchy

- psychóza
- afektivní poruchy (zejména u dětí a starších pacientů)
- poruchy spánku, nespavost
- stavy zmatenosti
- halucinace– frekvence výskytu: není známo
- nervozita
- agresivita– frekvence výskytu: není známo

Poruchy ledvin a močových cest

- retence moči.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

- respirační deprese.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

- erytém
- ekzém
- pruritus
- edém, Quinckeho edém
- urtikarie (potenciálně rozsáhlá)
- reakce fotosenzitivity
- hypohidróza, hyperhidróza
- purpura.

Cévní poruchy

- ortostatická hypotenze
- tromboflebitida (častěji při parenterálním podání).

Případy žilního tromboembolismu, včetně případů plicní embolie a hluboké žilní trombózy, byly hlášeny v souvislosti s antipsychotiky. Frekvence neznámá.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

- Předávkování sedativními antihistaminiky je spojeno s antimuskarinovými a extrapyramidovými účinky a účinky na CNS.
- Při předávkování fenothiaziny bylo popsáno prodloužení intervalu QT i případy závažných arytmií s fatálními následky.
- Když stimulace CNS převažuje nad útlumem CNS, což je pravděpodobnější u dětí nebo starších pacientů, způsobuje to ataxii, rozrušení, tremor, psychózy, halucinace a křeče; také se může objevit hyperpyrexie. Může následovat prohlubující se kóma a kardiorepirační kolaps.
- U dospělých je běžnější útlum CNS s ospalostí, kómatem a křečemi pokračující do respiračního selhání a kardiovaskulárního kolapsu.
- Delirium a tachykardie byly také často pozorovány po předávkování promethazin-hydrochloridem.

Jestliže došlo k předávkování, je nutno zahájit symptomatickou léčbu ve specializovaném zařízení. Podání aktivního uhlí do 2 hodin po předávkování promethazin-hydrochloridem může snížit pravděpodobnost výskytu deliria.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihistaminika pro systémovou aplikaci, ATC kód R06AD02
Prothazin nemá antipsychotické účinky, nepůsobí v experimentu na zvířeti antagonisticky na dopaminové receptory a má *in vitro* extrémně nízkou afinitu k dopaminovým receptorům, značeným (3H-) haloperidolem. Proto se nezvyšuje sekrece prolaktinu, není ovlivněna katalapsie nebo blokáce podmíněného reflexu úniku, nepůsobí snížení apomorfínové nebo amfetaminové hyperaktivity. Promethazin-hydrochlorid působí antagonisticky na cholinergní, histaminové, alfa-adrenergní a serotoninové receptory. Na některé z těchto účinků vzniká při delší aplikaci tolerance. Klinicky významné jsou účinky antialergické, vegetativně tlumivé, silné účinky sedativní (zklidňující) až účinky navozující spánek. Promethazin-hydrochlorid působí příznivě u některých dyskinetických syndromů a má antiemetické účinky. Analgetická účinnost nebyla u člověka s jistotou prokázána.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Promethazin-hydrochlorid se plně resorbuje z gastrointestinálního traktu po perorálním podání. Z důvodu výrazného efektu prvního průtoku játry se biologická dostupnost pohybuje mezi 25 a 30%. V plazmě je vázán u dospělých z 90% a u dětí ze 70% na plazmatické proteiny. Promethazin-hydrochlorid prochází rychle placentární i hematoencefalickou bariérou. Hladina v krvi plodu odpovídá hladině v krvi matky. Poločas eliminace promethazin-hydrochloridu z plazmy je 10-14 hodin.

Metabolismus a eliminace

Promethazin-hydrochlorid je metabolizován v játrech a to z největší části na sulfoxid, z menší části na demetylované sloučeniny. Metabolity jsou farmakologicky neaktivní. Vylučování metabolitů probíhá z 50-60% ledvinami (méně než 1% látky je vylučováno v nezměněné podobě) a z 10-22% biliárně. Celková clearance je okolo 1 l/min a je téměř bezvýhradně podmíněna činností jater. Podíl renální clearance (6 ml/min) je malý.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Hodnota LD₅₀ byla zkoumána na rozličných druzích zvířat a v závislosti na způsobu podání. Po perorálním podání u běžných laboratorních zvířat se pohybuje od 400 mg/kg do 640 mg/kg. Zvířata vykazovala při dávce 50-150 mg/kg centrální excitaci s tonicko-klonickými křečemi, které byly částečně přerušovány somnolentními fázemi.

Chronická a subchronická toxicita

Zkoušky na subchronickou toxicitu (do doby 13 týdnů) prováděné na myších a laboratorních potkanech neukázaly žádné známky toxického působení látky.

Mutagenita a nádorová toxicita

Zkoušky s přípravkem *in vitro* a *in vivo* prováděné za účelem detekce genových a chromozomových mutací a tzv. DNA oprav (DNA repair) byly negativní.

Dlouhodobá zkoumání na laboratorních potkanech a myších neukázala žádné známky kancerogenního účinku léčiva.

Bylo hlášeno, že promethazin-hydrochlorid vede *in vitro* k inhibičnímu účinku na hERG kanál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa

Bramborový škrob

Želatina

Magnesium-stearát

Potahová soustava Opadry 03F21289 zelená (hypromelosa, hlinitý lak chinolinové žluti, makrogol 6000, oxid titaničitý, hlinitý lak indigokarmínu, hlinitý lak oranžové žluti).

Mastek

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

blistr OPA/Al/PVC/Al (neprůhledný kovového vzhledu), papírová krabička

Velikost balení: 20 potahovaných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teofarma S.r.l.

Via F.lli Cervi, 8

27010 Valle Salimbene (PV)

Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

24/815/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1.12.1999

Datum posledního prodloužení registrace: 23.3.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 8. 2025