

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Liorin 25 mg obložene tablete
Liorin 100 mg obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadržava 25 mg odnosno 100 mg promazinklorida.
Za popis pomoćnih tvari, vidjeti 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložene tablete.

Liorin 25 mg obložene tablete: Okrugle, bikonveksne, žute tablete obložene šećerom. Prijelom na tableti treba biti lagano kremaste boje.

Liorin 100 mg obložene tablete: Okrugle, bikonveksne crvene tablete obložene šećerom. Prijelom na tableti treba biti lagano kremaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Promazin se koristi u:

- kratkotrajnom liječenju umjerenog ili akutnog psihomotornog nemira
- liječenju nemira i tjeskobe u starijih osoba.

4.2. Doziranje i način primjene

Promazin je lijek namijenjen odraslim osobama. Doziranje je individualno.

Doza lijeka prilagođava se bolesniku s obzirom na težinu bolesti, dob i odgovor na liječenje.

Psihomotorni nemir

Odrasli

Preporučena je početna doza 100-200 mg, četiri puta na dan. Liječenje se započinje manjom dozom, koja se postupno povećava do doze optimalne bolesniku. Razmak između pojedinih doza trebao bi biti 6 sati, uz iznimku kada neki bolesnici mogu uzeti cjelokupnu dnevnu dozu odjednom, prije spavanja.

Starije osobe

Daje se pola početne doze namijenjene odraslima, uz strogu liječničku kontrolu.

Nemir i tjeskoba

Početna je doza 25 mg, koja se onda može povećati na 50 mg, četiri puta na dan. Doza se postupno povećava uz strogi liječnički nadzor.

Pedijatrijska populacija

Liorin tablete ne koriste se u djece (*Vidjeti dio 4.3*).

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na promazin, na bilo koji sastojak lijeka ili na ostale fenotijazine

- komatozna stanja
- feokromocitom
- teško oštećenje bubrega i jetre
- agranulocitoza
- teško zatajenje srca
- depresija koštane srži
- Parkinsonova bolest
- maligni neuroleptički sindrom (u anamnezi)
- trudnoća, posebno prva tri mjeseca trudnoće
- dojilje i djeca.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U slučaju naglog prestanka uzimanja antipsihotika (naročito nakon visokih doza) može doći do pojave akutnih simptoma sustezanja, mučnine, povraćanja, znojenja i nesanice. Također, moguća je pojava nevoljnih pokreta (akatzija, distonija i diskinezija) i osnovnih simptoma bolesti (zbog čega je propisan lijek). Stoga se preporuča postupno smanjenje doze Liorina.

Bolesnici koji imaju žuticu u svojoj anamnezi, poremećaj funkcije jetre, krvnu diskraziju, insuficijenciju srca ili srčanu bolest trebaju Liorin koristiti s oprezom i pod kontrolom liječnika.

U bolesnika s kroničnom bolesti pluća (astma, emfizem ili akutna respiratorna infekcija) može nastati respiratorna depresija te se pogoršati simptomi ovih bolesti.

Oprez je potreban kod primjene u bolesnika sa zatajenjem bubrega.

Bolesnici koji tijekom duljeg razdoblja koriste fenotijazine zahtijevaju redovito praćenje posebice radi mogućih promjena na očima (pigmentacije na rožnici i leći, purpurne pigmentacije kože, rožnice, spojnice i mrežnice), učinka na hematopoezu, na funkciju jetre, na provođenje impulsa u srcu. Navedeni se učinci pojačavaju ako lijekovi koji se koriste istodobno s fenotijazinima također imaju učinak na ove organske sustave.

Tijekom dugotrajnog liječenja važno je kontrolirati funkciju jetre i srca te napraviti očni pregled.

Primjena fenotijazina u visokim dozama može izazvati ekstrapiramidne nuspojave (akatzija, distonija i diskinezija). Navedene nuspojave češće su i ozbiljnije u djece.

Nadalje, oprez je potreban u bolesnika s Parkinsonovom bolesti. Antiparkinsonici se ne smiju propisivati rutinski radi rizika od mogućeg pojačanja antikolinergičkih nuspojava koje izaziva promazin, izazivanja toksično-konfuznog stanja ili implikacije na terapijski učinak promazina.

Dugotrajna primjena fenotijazina može uzrokovati pojavu tardivne diskinezije, pogotovo u starijih osoba. Nastajanje ove nuspojave i njena ireverzibilnost vezana je uz dugotrajnu primjenu lijeka i povećanje ukupne kumulativne doze lijeka. U slučaju diskinezije, liječenje treba prekinuti.

Bolesnici s cerebralnom aterosklerozom, ishemijskom bolesti srca ili stanjima kod kojih bi pad krvnog tlaka imao negativan učinak trebaju s oprezom koristiti ovaj lijek.

Oprez je potreban u bolesnika s epilepsijom ili stanjima koja su predisponirajuća za nastanak epilepsije, jer promazin snizuje epileptogeni prag.

Osobe koje boluju od glaukoma uskog kuta ili ga navode u obiteljskoj anamnezi ne bi trebali koristiti promazin.

Fenotijazini mogu utjecati na regulaciju tjelesne temperature, pogotovo za vrijeme izrazito visokih odnosno niskih temperatura, posebno u starijih osoba.

Starije osobe dodatno su osjetljive na nuspojave promazina, posebno hipotenziju, sedaciju i

regulaciju tjelesne temperature.

Hipotireoidizam, miastenija gravis, feokromocitom, hiperplazija prostate stanja su kojima ne bi trebalo koristiti promazin.

Antipsihotici mogu povećati sekreciju prolaktina.

U placebo kontroliranim, randomiziranim kliničkim ispitivanjima u skupini starijih bolesnika s demencijom liječenih atipičnim antipsihoticima, opažen je 3 puta veći rizik od nastanka cerebrovaskularnih štetnih događaja. Nije poznat mehanizam povećanog rizika. Povećani rizik nastanka CVI-a ne može se isključiti kod primjene drugih antipsihotika, kao ni kod primjene u drugim dobnim skupinama. Liorin tablete treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s rizikom nastajanja inzulta.

Istodobno liječenje drugim neurolepticima treba izbjegavati.

Promazin nije lijek kojim se liječe poremećaji ponašanja vezanih uz demenciju.

Vrlo rijetko zabilježeni su slučajevi produljenog QT-intervalu u osoba liječenih neurolepticima. Produljenje QT-intervalu tijekom duljeg vremena može dovesti do malignih aritmija. Tako da je oprez u osoba s povećanim rizikom (srčani bolesnici, bolesnici s metaboličkim poremećajem, pothranjenost, hipokaliemija, hipokalcemija, hipomagnezija, alkoholizam, bolesnici koji u terapiji imaju lijekove koji mogu produljiti QT-interval, sa značajnom bradikardijom <50 otkucaja u minuti) potreban, posebice u početnoj fazi liječenja promazinom.

Istodobno liječenje drugim antipsihoticima treba izbjegavati. (vijediti dio 4.5).

Bolesnicima koji koriste promazin savjetuje se izbjegavati direktnu sunčevu svjetlost, zbog mogućeg crvenila kože i hiperpigmentacija.

Stariji su podložni nuspojavama promazina, posebno, hipotenziji, sedaciji i učincima na regulaciju tjelesne temperature.

Zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije za vrijeme liječenja antipsihoticima. Zbog predispozicije bolesnika na antipsihoticima za razvoj venske tromboembolije, važno je prepoznati ostale čimbenike rizika koji bi mogli sudjelovati u nastanku venske tromboembolije, prije i za vrijeme liječenja promazinom te ih prevenirati, odnosno sprječiti nastanak tromboembolije.

Porast smrtnosti u starijih osoba s demencijom

Podaci dobiveni tijekom dvije velike provedene studije upućuju da starije osobe s demencijom, a liječe se antipsihoticima imaju malo povećan rizik od prijevremene smrti za razliku od dementnih osoba koje se ne liječe antipsihoticima. Nema dovoljno podataka za odrediti točan stupanj rizika te što je uzrok povećanog rizika smrtnosti.

Kada se pojavi groznica nepoznate etiologije, potrebno je prekinuti liječenje i utvrditi uzrok jer to može biti jedan od prvih simptoma malignog neuroleptičkog sindroma (blijedilo, hipertermija, poremećaj autonomnog živčanog sustava, poremećaj svijesti i ukočenost mišića). Infekcija ili groznica zahtjeva kontrolu krvnih nalaza, jer može upućivati i na poremećaj hematopoetskog sustava.

Potrebno je periodično u tijeku liječenja fenotijazinima kontrolirati krvnu sliku, zbog moguće pojave agranulocitoze.

Liorin sadrži laktozu hidrat i ne smije se primjenjivati u bolesnika s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom.

Liorin sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukrazaizomaltaza ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Liorin 100 mg tablete sadrže boju cochineal red (E124) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija

Ako se promazin daje istodobno s depresorima SŽS (alkohol, anestetici), antihipertenzivima, opioidima, antikolinergičkim ili dopaminergičkim lijekovima može doći do pojačanog učinka (depresija SŽS, depresija dišnog sustava, pojačano hipotenzivno djelovanje). Potenciranje sedacije i antikolinergičke aktivnosti (konstipacija, hipertermija) može se javiti i pri kombiniranju promazina s inhibitorima monoaminoksidaze, antidepresivima i analgeticima.

Učinak antikovulziva može biti poremećen uslijed istodobne primjene s promazinom.

Promazin može utjecati na kontrolu dijabetesa te antagonizirati hipoglikemijski učinak sulfonilureje.

Nepoželjni antikolinergički učinak može biti pojačan antiparkinsonicima ili drugim antikolinergičkim lijekovima.

Istodobna primjena s mijelosupresivnim lijekovima (karbamazepin, kotrimoksazol, kloramfenikol, sulfonamidima, piralizonskim analgeticima (azapropazon), penicilaminom povećava rizik toksičnosti lijeka.

Liječenje litijem i promazinom rezultira povećanim rizikom nastajanja ekstrapiramidnih učinaka i neurotoksičnosti (maligni neuroleptički sindrom). Antiemetički učinak nekih fenotijazina može prikriti rane znakove toksičnosti litija (mučnina, povraćanje).

Istodobno liječenje fenotijazinima i metoklopramidom ili tetrabenazinom povećava rizik za nastajanja ekstrapiramidnih poremećaja.

Porast koncentracije antipsihotika može nastati ako se uzimaju zajedno s ritonavirovom.

Uzimanje promazina zajedno s tramadolom povećava rizik od nastanka konvulzija.

Antipsihotici antagoniziraju presorski učinak simpatomimetika.

Antacidi i kaolin mogu smanjiti apsorpciju fenotiazina.

Cimetidin može pojačati učinak antipsihotika, a memantin može smanjiti taj učinak.

Reboksetin treba s oprezom dati bolesnicima na antipsihoticima.

Primjena antipsihotika i sotalola povećava rizik od ventrikularne aritmije.

Primjena antipsihotika istodobno s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT-interval zahtjeva dodatan oprez radi povećanog rizika od aritmija (ventrikularne, torsades de pointes) te se ne preporučuje istodobna primjena ovih lijekova.

U ovu skupinu pripadaju lijekova poput: antiaritmika skupine I (kinidin, dizopiramid i prokainamid), skupine III (amiodaron, sotalol dofetilid), neki antimikrobici (sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin iv.), triciklički antidepresivi (amitriptilin), određeni tetraciklički antidepresivi (maprotilin) ostali neuroleptici (fenotijazini, pimozid, sertindol, haloperidol), antihistaminici (terfenadin), cisaprid, bretilij, određeni antimalarici (kinin i meflokin). Lista još nije kompletna.

Istodobna primjena s lijekovima koji uzrokuju poremećaj elektrolita ne preporučuje se. Treba izbjegavati istodobnu primjenu s diureticima koji uzrokuju hipokalemiju te primjeniti diuretike koji štede kalij.

Istodobno uzimanje fenotijazina i beta blokatora (uključujući oftalmike), može rezultirati povećanom koncentracijom oba lijeka, izazvati hipotenziju, nepovratnu retinopatiju, srčanu aritmiju i tardivnu diskineziju.

Kada se fenotijazini primjenjuju s lijekovima koji utječu na jetrene mikrosomne enzime, može se povećati učestalost hepatotoksičnosti.

Istodobna primjena s ototoksičnim lijekovima, posebice ototoksičnim antibioticima fenotijazini mogu prikriti simptome ototoksičnosti (omaglica, tinitus, vrtoglavica).

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se uzimanje promazina u trudnoći, posebice u prvom tromjesječju, osim ako liječnik odluči da je liječenje promazinom neophodno.

Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene lijeka u trudnoći.

Dostupni podaci o fenotijazinima koji su korišteni tijekom trudnoće ili neposredno prije poroda ukazuju na pad tlaka u majke s posljedičnom ishemijom i neurološkim ispadima u fetusa, produljenoj novorođenačkoj žutici, neurološkim simptomima vezanih uz ekstrapiramidni sustav i arefleksiju. Novorođenčad izložena antipsihoticima tijekom trećeg tromjesečja ima rizik od nuspojava koje uključuju ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja koji se razlikuju u ozbiljnosti i trajanju nakon poroda. Prijavljene su uznemirenost, hipertoniya, hipotonija, tremor, somnoloencija, sindrom respiratornog distresa (hiposurfaktoza), ili poremećaj hranjenja. Zbog toga, novorođenčad treba pomno nadzirati.

Dojenje

Primjena promazina kontraindicirana je za vrijeme dojenja.

Fenotijazini se izlučuju u majčino mlijeko, mogu izazvati somnolenciju i odstupanja u razvoju SŽS u novorođenčadi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Promazin može izazvati smanjenu koncentraciju i pospanost bolesnika posebno na početku liječenja. Alkohol i neki lijekovi (**Vidjeti dio 4.5**) mogu pojačati te učinke i time otežati upravljanje vozilima. Bolesnike koji se liječe promazinom potrebno je savjetovati da izbjegavaju upravljanje vozilima ili strojevima, dok se ne utvrdi utjecaj lijeka na fizičku ili mentalnu sposobnost.

4.8. Nuspojave

Nuspojave kod primjene promazina zabilježene su i kod ostalih fenotijazina.

Poremećaji krvi i limfnog sustava Agranulocitoza, granulocitopenija, leukopenija, hemolitička ili aplastična anemija, trombocitopenija, eozinofilija.
Poremećaji metabolizma i prehrane Porast tjelesne težine, žeđanje.
Psijhijatrijski poremećaji Apatija, depresija, konfuzija. Pojedini bolesnici mogu biti osjetljivi na male doze lijeka, pokazujući paradoksalnu uzbuđenost, agitaciju ili nesanicu te ostale blaže nuspojave. Zabilježeni su simptomi ustezanja, koji uključuju mučninu, povraćanje, znojenje, nesanicu, povrat psihotičnih simptoma i nevoljne poremećaje pokreta (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji živčanog sustava Pospanost, omaglica, glavobolja, sedacija, epi napadi, ekstrapiramidni simptomi (distonija, tremor, tardivna diskineza, akatizija), neuroleptički maligni sindrom (hipertermija, rigidnost, poremećaj AŽS s promjenom svijesti).
Poremećaji oka Zamagljen vid, sklonost nastanku glaukoma, zatamnjenja na rožnici i leći, purpurne pigmentacije kože, rožnice, spojnice i mrežnice.
Srčani poremećaji Tahikardija, kardiovaskularni poremećaji (hipotenzija (uključujući ortostatsku), produljenje PQ- i QT-intervalu i promjene T-vala, pojava U-vala, atrijske aritmije, AV-blok, ventrikularna tahikardija/fibrilacija, nagla nerazjašnjena smrt, srčani arrest i <i>torsade de pointes</i>)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja Kongestija nosa, depresija disanja.
Poremećaji probavnoga sustava

Gastrointestinalni poremećaji, suha usta, zatvor.
Poremećaji imunološkog sustava Angioedem, bronhospazam, urtikarija, anafilaktička reakcija (izuzetno rijetko), SLE.
Endokrini poremećaji Hiperprolaktinemija, hiperglikemija/hipoglikemija, glikozurija.
Poremećaji jetre i žuči Prolazni, asimptomatski porast jetrenih transaminaza (ALT, AST), rijetko se javlja opstruktivna žutica povezana sa stazom u žučnim kanalčićima. <i>Liječenje se mora odmah prekinuti, bez ponovnog započinjanja.</i>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Alergijska reakcija na koži, osip, fotosenzitivna reakcija, kontaktni dermatitis.
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene Hipotermija, hiperpireksija.
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava Nagon na mokrenje ili retencija u slučaju povećane prostate.
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje Nepoznato: simptomi ustezanja kod novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
Poremećaj reproduktivnog sustava i dojki Poremećaj menstrualnog ciklusa, galaktoreja, ginekomastija, impotencija, poremećaj libida, prijavizam.

Starije osobe posebno su osjetljive na nuspojave promazina, osobito na sedaciju, hipotenziju i regulaciju tjelesne temperature. Ove nuspojave mogu biti vezane uz dozu lijeka.

Zabilježeni su slučajevi: venske tromboembolije, uključujući emboliju pluća i slučajeve duboke venske tromboze za vrijeme liječenja antipsihoticima. Učestalost nije poznata.

4.9. Predoziranje

Uzimanje većih doza promazina praćeno je dubokim snom sa ili bez hipotenzije, bez značajne promjene u frekvenciji disanja, za razliku od sedacije, gdje je frekvencija disanja usporena. Ponekad inicijalni period uzbuđenja može prethoditi komi, praćenoj epi napadima (grand mal).

U nedostatku antidota, liječenje se provodi uobičajenim metodama, s posebnim naglaskom na:

- ispiranje želuca,
- liječenje konvulzija, ako su prisutne
- korekcije akutne hipotenzije, ako je potrebno
- uzeti u obzir učinak visokih doza na SŽS
- pratiti porast tjelesne temperature pri hipotermiji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina

Prema ATK klasifikaciji promazin je pripadnik skupine antipsihotika, alifatski fenotijazini, sa šifrom N05AA03.

Mehanizam djelovanja

Promazin je neuroleptik skupine fenotijazina sa slabim ekstrapiramidnim djelovanjem, umjerenim antiemetičkim, jakim antimuskarinskim, hipotenzivnim i sedacijskim djelovanjem. Antipsihotično djelovanje očituje se blokiranjem post-sinaptičkih mezolimbičkih dopaminergičkih receptora. Također, promazin blokira α -adrenergičke receptore i smanjuje otpuštanje hormona hipotalamusa/hipofize. Blokodom dopaminskih receptora povećava se otpuštanje prolaktina. Djeluje centralno inhibirajući/blokirajući dopaminske receptore u zoni podraživanja kemoreceptora te periferno inhibira vagus u probavnom sustavu (antiemetičko djelovanje). Sedacijski učinak objašnjava se indirektnim djelovanjem na smanjenje napetosti i povećanjem filtriranja unutarnjeg

poticanja retikularnog sustava moždanog debla. Blokiranje α -adrenergičkih receptora, također pridonosi sedaciji.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Promazin se brzo asorbira u probavnom sustavu. Opsežno se metabolizira u jetri, a izlučuje se urinom i stolicom u obliku brojnih metabolita, aktivnih i neaktivnih.

Vršne koncentracije postiže za 2-4 sata od oralne primjene. Oko 95-98% lijeka veže se na proteine plazme. Nije dokazana povezanost između koncentracije promazina i njegovih metabolita u plazmi u odnosu na terapijski učinak. Terapijski učinak traje od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Široko se rasprostarnjuje po organizmu, prolazi krvno-moždanu barijeru te se može naći u višim koncentracijama u mozgu nego u plazmi. Promazin i njegovi metaboliti prelaze kroz posteljicu i izlučuju se u majčino mlijeko. Promazin se metabolizira hidroksilacijom i konjugiranjem s glukuronskom kiselinom, N-oksidacijom atoma sumpora i dealkilacijom. Poluvrijeme eliminacije metabolita može biti znatno dulje od poluvremena eliminacije samog promazina. Plod, novorođenče i starije osobe imaju smanjen kapacitet za metaboliziranje i izlučivanje promazina. Djeca za razliku od odraslih brže metaboliziraju lijek.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U glodavaca je uočena povećana učestalost novotvorina dojke pri kroničnoj primjeni antipsihotika. Iako se zna da antipsihotici pri dugotrajnoj uporabi povećavaju razinu prolaktina, a pokusi na staničnim kulturama pokazuju da je trećina tumora dojke u žena *in vitro* ovisna o prolaktinu, ni klinički ni epidemiološki podaci nisu ukazali na vezu između kroničnog uzimanja antipsihotika i karcinogenog učinka na dojku.

Fenotijazini u dozama koje znatno premašuju one koje se rabe u humanoj medicini, smanjuju spermatogenezu u pokusnih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- laktoza hidrat
- kukuruzni škrob
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
- želatina
- stearatna kiselina
- talk
- saharinnatrij.

Ovojnica Liorin 25 mg:

- saharoza
- talk
- arapska guma
- boja quinoline yellow (E104).

Ovojnica Liorin 100 mg:

- saharoza
- talk
- arapska guma
- boja cochineal red (E124).

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu zabilježene.

6.3.Rok valjanosti

2 godine.

6.4.Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Sadržaj i vrsta unutarnjega pakovanja (spremnika)

50 tableta u plastičnoj bočici sa sigurnosnim zatvaračem za djecu.

6.6. Uputa za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Neiskorišteni lijek zbrinuti sukladno propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

7. Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka, Hrvatska

8. Klasa rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet

Liorin 25 mg obložene tablete: UP/I-530-09/11-01/118

Liorin 100 mg obložene tablete: UP/I-530-09/11-01/119

9. Datum prvog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet/obnove odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

24.07.2013./-

10. Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka

Siječanj, 2014.