

# 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.

Raskaus.

### 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 proklooriperatsiinin 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.

Fentiatsiini-ryhmän neuroleptit saattavat pidentää QT-aikaa annosriippuvaisesti. Kääntyvien kärkein 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 pediatriininen 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.

**Aivohalvaus:**

Randomisoitujen, lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten mukaan aivoverenkiertohäiriöiden vaara suurenee kolminkertaiseksi niillä iäkkäillä dementiapotilailla, joita hoidetaan epätyypillisillä psykoosilääkkeillä. Tämän riskin mekanismia ei tiedetä. Lisääntyneitä riskejä 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 seurantalutkimuksesta 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).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Alkoholi, unilääkkeet ja muut rauhoittavat lääkkeet saattavat additiivisesti tehostaa neuroleptien keskushermostoa lamaavaa vaikutusta, joka voi johtaa hengityslamaan.

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.

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

Fentiatsiinit ovat voimakkaita CYP2D6-entsyymin inhibiittoreita. Farmakokineettinen yhteisvaikutus on siten mahdollinen fentiatsiinien ja CYP2D6-entsyymin substraattien välillä.

Amitriptyliini/amitriptyliinioksidin (CYP2D6:n substraatteja) pitoisuudet plasmassa voivat kohota, kun niitä käytetään yhdessä fentiatsiinien kanssa. Potilaita on seurattava mahdollisten amitriptyliini/amitriptyliinioksidin annosriippuvaisten haittavaikutusten varalta.

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 neuroleptiannokset 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. Stemetil-valmisteen käyttöä raskauden aikana voidaan suositella vain, kun lääkäri arvioi käytön välttämättömäksi huolellisen hyöty-haitta-arvion jälkeen.

Psykoosilääkkeille (myös Stemetil) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voivat vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Myös seuraavia haittoja on raportoitu (markkinoille tulon jälkeen) vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet fentiatsiineille viimeisen raskauskolmanneksen aikana: bradykardia, takykardia, mekoniumileus, viivästynyt mekoniumin eli ensiulosteen tulo ja vatsan turvotus.

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Potilaita tulee varoittaa hoidon alkuvaiheessa ilmenevästä väsymyksestä ja uneliaisuudesta sekä silmään kohdistuvista antikolinergisistä vaikutuksista (akkommodaatiohäiriöt, mydriaasi), mitkä saattavat vaikuttaa reaktiokykyyn. Tästä syystä potilaiden pitää välttää autolla ajoa ja tarkkuutta vaativien koneiden käyttöä, jos reaktiokyvyn heikkenemistä havaitaan.

#### **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)

	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Veri ja imukudos</b>			Agranulosytoosi	
<b>Immuunijärjestelmä</b>				Yliherkkyysoireet, kuten angioedeema ja urtikaria
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Painonnousu (pitkäaikaishoito)			Hyperglykemiaa tai glukosintoleranssia on raportoitu psykoosin hoitoon käytettävillä fentiatsiineilla (ks. kohta 4.4). Hyponatremia, antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö
<b>Hermosto</b>	Tardiivi dyskinesia (pitkäaikaishoito)	Parkinsonismi, akatisia	Maligni neuroleptisyndrooma, akuutti dystonia	Kouristuskyvyn aleneminen <sup>3</sup> , kouristukset
<b>Silmät</b>		Akkommodaatiohäiriöt	Mykiön ja sarveiskalvon samentumat (suuriannos/pitkäaikaishoito)	
<b>Sydän</b>	Verenpaineen lasku, takykardia			QT-ajan pidentyminen <sup>1</sup> Äkkikuolema (mahdollisesti sydänperäinen) <sup>2</sup>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Suun kuivuminen (pitkäaikais-hoidossa voi aiheuttaa hammas- ja limakalvo-vaurioita)	Ummetus, suolen lamaantuminen		

<b>Maksa ja sappi</b>			Kolestaattinen hepatiitti, johon liittyy keltaisuutta	Muutokset maksan toimintaa osoittavissa laboratorioarvoissa, maksaentsyymi-arvojen nousu
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>	Ihottuma, nokkosihottuma, herkkyys auringonvalolle			
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Virtsaretentio		
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>				Vastasyntyneen lääkeainevieroitus-oireyhtymä (ks. kohta 4.6)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>		Gynekomastia, galaktorrea		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Väsytys, pahoinvointi		Anafylaktinen sokki	

<sup>1)</sup> Fentiatsiinit, mukaan lukien proklooriperatsiini, saattavat pidentää QT-aikaa annosriippuvaisesti ja lisätä kammiotakykardian, kuten kääntyvien kärkien takykardian ja kammiotakykardian, vaaraa, mikä voi johtaa kammiövärinä ja sydänpysähdykseen.

<sup>2)</sup> 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).

<sup>3)</sup> Fentiatsiinin on raportoitu voivan aiheuttaa kouristuskyvyn alenemista tähän herkillä potilailla (tavanomainen neuroleptien aiheuttama haittavaikutus).

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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi). Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

## 4.9 Yliannostus

### *Oireet:*

Fentiatsiinien yliannos voi aiheuttaa uupumuksesta koomaan etenevän keskushermostolaman. Intoksikaation varhaisvaiheessa tai lievässä intoksikaatiossa potilaat ovat rauhattomia, sekavia ja kiihottuneita. Muihin oireisiin kuuluvat verenpaineen lasku, takykardia, hypotermia, silmäterien supistuminen, rauhattomuus, vapina, lihasnykäykset, spasmi tai rigiditeetti, lihasjänteyden väheneminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet, syanoosi ja hengitys- tai vasomotorinen kollapsi. Letaalista annoksesta ei ole saatavilla tietoja.

Vaikeita kuolemaan johtaneita rytmihäiriöitä on raportoitu fentiatsiinimyrkytysten yhteydessä.

#### *Hoito:*

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

Mahahuhtelu 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 antikolinergisillä 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, Piperatsiinirungon sisältävät fentiatsiinit, ATC-koodi: N05AB04

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, teoriat vaikutusmekanismeista pohjautuvat pääasiassa näiden lääkkeiden kykyyn salvata dopamiinireseptoreita.

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

Fentiatsiinien 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  $8 \pm 2$  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 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

PVC/PVAC/polymetakrylaatti -alumiiniläpipoipakkaus, 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**

28.8.2017