1.3.1	Thiethylperazine malate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Torecan 6,5 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje (1 ampula) vsebuje 6,5 mg tietilperazina v obliki 10,86 mg tietilperazinijevega dimalata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:
- sorbitol (E420): 40 mg/ml
- natrijev metabisulfit (E223): 0,5 mg/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje
Raztopina je bistra, brezbarvna ali rahlo rumena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje slabosti in bruhanja:
- po kirurških posegih,
- po citotoksični kemoterapiji,
- terapiji z obsevanjem,
- po jemanju zdravil z emetičnim učinkom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen dnevni odmerek tietilperazina je enkrat do trikrat po 6,5 mg.

Posebne populacije

Okvara ledvic
Pri bolnikih z okvaro ledvic niso bile opravljene nobene študije.

Okvara jeter
Pri bolnikih z okvaro jeter je treba med jemanjem velikih odmerkov in med dolgotrajnim jemanjem zdravila Torecan spremljati delovanje jeter (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija
Odmerek za otroke ni določen, zdravila pa ne smemo dajati mlajšim od 15 let.

Starejši
Za starejše bolnike (75 let in več) je zaradi nevarnosti nehotnih gibov priporočeno največ dvomesečno zdravljenje.

Način uporabe
Zdravilo injiciramo intramuskularno, intravensko pa zaradi nevarnosti hipotenzije le izjemoma in počasi. Slednje pride v poštev predvsem pri akutnih primerih, v katerih injiciramo 1 ampulo. Za preprečevanje bruhanja po operativnem posegu dajemo 1 ampulo intramuskularno pol ure pred koncem operacije.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, fenotiazine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Huda depresija centralnega živčnega sistema oziroma motnje zavesti.
Klinično pomembna hipotenzija.
Zdravila Torecan ne smejo prejemati otroci, mlajši od 15 let (zaradi nevarnosti ekstrapiramidnih neželenih učinkov) ter otroci in mladostniki s simptomi ali znaki, sumljivimi za Reyev sindrom (zaradi podobnosti z neželenimi učinki zdravila Torecan ter posledično možnosti spregledane diagnoze).
Nosečnost (glejte poglavje 4.6).
Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tako kot preostali antiemetiki lahko tietilperazin prikrije simptome nekaterih bolezni prebavil in centralnega živčnega sistema ter toksične učinke drugih zdravil.
Zaradi aditivnega hipotenzivnega učinka tietilperazina dajemo zdravilo previdno bolnikom s spinalno anestezijo ali tistim, ki sočasno jemljejo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta.. Hipotenzivni učinek zdravila Torecan je nevaren tudi za nosečnice s preeklampsijo, saj se jim lahko močno zmanjša krvni tlak. Tietilperazina nikoli ne smemo injicirati intraarterijsko! Med parenteralno aplikacijo (tudi i.m.) je priporočeno, da bolniki ležijo, po njej pa je treba bolnike najmanj eno uro skrbno opazovati.
Previdni moramo biti, ko dajemo zdravilo Torecan bolnikom z anamnezo diskinezije ter bolnikom z zmernim do hudo oslabljenim jetrnim delovanjem.
Fenotiazini lahko povzročijo maligni nevroleptični sindrom, ki se klinično kaže kot hiperpireksija, mišična rigidnost, spremenjen psihični status ter znaki nestabilnosti avtonomnega živčevja. V takem primeru je treba zdravljenje takoj prekiniti.
Pri zdravljenju starejših bolnikov priporočamo omejitev trajanja zdravljenja (glej 4.2 Odmerjanje in način uporabe).
Poročali so tudi o ekstrapiramidalnih simptomih (npr. distonija, tortikolis, disfazija, okulogirna kriza, akatizija). Poročali so tudi o mišičnih krčih. Določeni simptomi so bolj možni pri otrocih in mladostnikih.
Ekstrapiramidalne simptome moramo uravnavati z zniževanjem odmerka ali prekinitvijo zdravljenja.
Zdravilo lahko uporabljamo pri bolnikih z depresijo kostnega mozga le, če je koristnost zdravljenja večja od tveganja za bolnika.

Zdravilo Torecan vsebuje sorbitol (E420). Upoštevati je treba aditivni učinek sočasne uporabe zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), vnešenega s hrano.
V primeru intravenske uporabe: bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno. Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena, podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za frukozo.
Zdravilo Torecan vsebuje natrijev metabisulfit (E223). Redko lahko povzroči resne preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tietilperazin lahko poveča učinek depresorjev centralnega živčnega sistema, vključno z trankvilizanti,

opioidi, anestetiki, hipnotiki ter alkoholom. Triciklični antidepresivi lahko povečajo učinek in toksičnost tietilperazina in obratno.
Tietilperazin lahko povzroči adrenalinu nasproten učinek, zato adrenalina ne smemo uporabljati za zdravljenje hipotenzije, ki je posledica jemanja zdravila Torecan.
Ob sočasnem jemanju tietilperazina in bromokriptina se zmanjša zaviralni učinek bromokriptina pri supresiji izločanja prolaktina, zato zdravila Torecan ne priporočamo pri bolnikih s prolaktinomom, zdravljenih z bromokriptinom.
Sočasno jemanje zaviralcev MAO in fenotiazinov lahko povzroči stopnjevanje neugodnih učinkov zaviralcev MAO (hipotenzije, depresije centralnega živčnega sistema in dihanja). Podoben učinek ima lahko sočasno jemanje fenotiazinov in prokarbazina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Podatki o uporabi tietilperazina pri nosečnicah so omejeni. Ni dovolj študij na živalih, da bi lahko izključili teratogeni učinek tietilperazina (glejte poglavje 5.3), saj so v dveh opazovalni študijah ugotovili morebitno povezavo. Iz previdnostnih razlogov zdravila Torecan ne smemo uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje
Fenotiazini se izločajo v materino mleko, zato zdravila Torecan ne smemo uporabljati med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost
Zdravljenje s tietilperazinom ni vplivalo na plodnost podganjih samcev. Vpliv na število brejih podganjih samic so opazili samo pri odmerkih, večjih od priporočenih, kar kaže na majhno pomembnost za klinično uporabo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Torecan ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zdravilo lahko upočasni bolnikove reakcije. Bolniki, ki dobivajo injekcije, ne smejo voziti motornih vozil oziroma upravljati delovnih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Torecan, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:
- zelo pogosti (≥ 1/10),
- pogosti (≥ 1/100 do < 1/10),
- občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100),
- redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000),
- zelo redki (< 1/10.000),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:
Srčne bolezni
- zelo redki: tahikardija

Bolezni živčevja
- občasni: glavobol, omotičnost, zaspanost, nemir
- redki: konvulzije ali ekstrapiramidni učinki. Slednji se lahko kažejo kot tortikolis, opistotonus, okulogirne krize, rigidnost ter obrazne grimase, pojavijo pa se predvsem pri otrocih in mladostnikih. Pri starejših ljudeh se lahko po daljšem jemanju pojavi tardivna diskinezija

(nehotni gibi).
- zelo redki: trigeminalna nevralgija

Očesne bolezni
- redki: po dolgotrajnejšem jemanju se lahko pojavijo motnjava leče ali zamegljen vid

Bolezni prebavil
- redki: anoreksija, suha usta

Bolezni endokrinega sistema
- redki: po dolgotrajnejšem jemanju se lahko pojavi ginekomastija

Žilne bolezni
- redki: hipotenzija, periferni edemi okončin in obraza

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
- zelo redki: holestatska zlatenica

Nekaterih neželenih učinkov, značilnih za fenotiazine, pri jemanju tietilperazina niso opazili, vendar mora biti zdravnik, ki predpiše zdravilo Torecan, seznanjen z njimi. To so krvne diskrazije (trombocitopenija, levkopenija, agranulocitoza, aplastična anemija in pancitopenija), paralitični ileus, miozo, eritem, eksfoiativni dermatitis, nepravilnosti T vala v EKG in endokrine motnje (motnje menstrualnega ciklusa, spremenjen libido ter porast telesne mase).
Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so podobni kot pri prevelikih odmerkih drugih fenotiazinov: suha usta, omotica, zmedenost, posturalna hipotenzija, kolaps; pri hujši zastrupitvi se pojavijo koma, arefleksija, tahikardija ter depresija dihanja. Lahko se pojavijo tudi znaki akutne distonije, konvulzije in agitiranost.
Specifičnega protisredstva ni. Pri bolniku spremljamo življenjske funkcije in ga zdravimo simptomatsko. Distonične reakcije zdravimo z antiparkinsoniki, konvulzije z benzodiazepini, cirkulatorni kolaps pa z nadomestki plazme in vazopresorji (adrenalina ne smemo uporabiti, lahko pa uporabimo noradrenalin).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihistaminiki za sistemsko zdravljenje, derivati fenotiazina, oznaka ATC: R06AD03.

Mehanizem delovanja
Zdravilo spada v skupino fenotiazinov, ki so antagonisti dopaminergičnih receptorjev. Ti receptorji so

prisotni v strukturah centralnega živčevja. Te strukture uravnavajo fiziološke procese, povezane z bruhanjem in vrtoglavico.
Antiemetični učinek Torecana je posledica delovanja na center za bruhanje v lateralni retikularni formaciji podaljšane hrbtenjače in na kemoreceptorsko sprožilno cono v področju četrtega možganskega prekata. Z blokado teh struktur so prekinjeni eferentni signali, ki spodbujajo efektorje - instrumente procesa bruhanja. Verjetno pa tietilperazin inhibira tudi aferentne impulze avtonomnega živčevja prek vagusa. Antiemetični učinek nastopi 30 minut po peroralni aplikaciji in traja približno 4 ure.
Ker spada zdravilo Torecan v skupino fenotiazinov, ima tudi psihotropni učinek. Ta je pri majhnih odmerkih v primerjavi z antiemetičnim zelo majhen, je pa vzrok za nekatere neželene učinke zdravila Torecan. Tudi ekstrapiramidni neželeni učinki so neposredna posledica zaviranja dopaminergičnih receptorjev in porušenega ravnotežja med dopaminergičnimi in holinergičnimi receptorji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev
Tietilperazin je zelo lipofilen in se v visokem odstotku veže na membrane ali beljakovine v plazmi (prek 85 %). Kopiči se v organih z velikim krvnim pretokom in zlahka prehaja skozi placento. Porazdelitveni volumen je 2,7 l/kg. Nemogoče ga je odstraniti z dializo.

Biotransformacija in izločanje
Večinoma se presnovi v jetrih, le 3 % se ga nespremenjenega izloči skozi ledvice. Razpolovna doba je približno 12 ur.
Natančnejše raziskave farmakokinetike tietilperazina pri ljudeh zaenkrat niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Študije toksičnosti

Mutagenost
Pri testu mutagenosti na bakterijah *Salmonella typhimurium* in *Escherichia coli* tietilperazin ni pokazal mutagenega potenciala.

Kancerogeni potencial
Kancerogenega potenciala tietilperazina niso ocenjevali.

Reproduktivna toksičnost
Pri podganah in zajcih ni bilo dokazov o teratogenem potencialu ali toksičnem vplivu na reproduktivni razvoj, vendar pa so imele te študije omejitve. Pri velikih odmerkih, ki so bili toksični za mater in so močno presegali klinični odmerek, so pri miših (50 mg/kg/dan) in podganah (200 mg/kg/dan) poročali o večji pojavnosti zajčje ustnice. Klinični pomen te ugotovitve za uporabo tietilperazina med nosečnostjo pri ljudeh ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

askorbinska kislina
sorbitol (E420)
natrijev metabisulfit (E223)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopina za injiciranje: Zaradi fizikalne nekompatibilnosti raztopine za injiciranje Torecan z nekaterimi drugimi raztopinami za injiciranje odsvetujemo mešanje raztopine zdravila z drugimi.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampula (prozorno steklo, tip I): 50 ampul po 1 ml raztopine za injiciranje, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/01545/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. 10. 1992
Datum zadnjega podaljšanja: 15. 7. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 10. 2021