

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nozinan, tabletten 25 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nozinan, tabletten 25 mg bevatten levomepromazinewaterstofmaleaat, overeenkomend met 25 mg levomepromazine.

Hulpstoffen met bekend effect: bevat onder andere lactose en tarwezetmeel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, biconvexe, filmomhulde tablet met een diameter van 9 mm. De tablet heeft aan één zijde de opdruk 'NN25' en aan de andere zijde een breukstreep. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Matige tot ernstige pijn bij niet-ambulante patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Hevige pijnen:

De begin dosering is 50 mg 2 - 5 maal daags, zo nodig geleidelijk verhogen tot 300 - 500 mg per dag.

Ook kan de behandeling worden gestart met een intramusculaire injectie. Na 2 - 3 dagen kan dan worden overgaan op orale toediening. De onderhoudsdosering is 50 - 75 mg oraal per dag.

De patiënt dient de eerste paar dagen te worden geobserveerd in verband met orthostatische hypotensie.

Oudere patiënten kunnen extra gevoelig zijn voor fenothiazines. Bij deze patiënten is het derhalve van groot belang met de laagst mogelijke dosering te beginnen.

Minder hevige pijnen:

12,5 mg (1/2 tablet à 25 mg) 4 - 6 maal daags, zo nodig dagelijks verhoogd met 25 - 50 mg. Men moet bedacht zijn op het mogelijk optreden van orthostatische hypotensie en sedatie.

Pediatrische patiënten

De ervaring bij kinderen is beperkt.

Nozinan, tabletten 25 mg zijn niet geschikt voor gebruik bij kinderen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, of voor andere fenothiazinen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hartaandoeningen

Fenothiazinen kunnen het QT-interval verlengen, wat kan leiden tot ernstige ventriculaire aritmieën (zoals torsade de pointes), met mogelijk fatale afloop (sudden death). QT-verlenging wordt in het bijzonder verergerd door bradycardie, hypokaliëmie en aangeboren of (bijvoorbeeld door geneesmiddelen) verkregen QT-verlenging. Als de klinische toestand het toestaat, dient medisch en laboratorium-onderzoek de volgende risicofactoren uit te sluiten, alvorens de behandeling met een neurolepticum begint en zonodig tijdens de behandeling (zie ook rubriek 4.8):

- bradycardie (< 55 bpm),
- hypokaliëmie,
- aangeboren verlengd QT- interval,
- behandeling met andere geneesmiddelen, die bradycardie (< 55 bpm), hypokaliëmie, verminderde prikkelgeleiding in het hart of verlenging van het QT-interval kunnen veroorzaken.

Het verdient aanbeveling om een ECG uit te voeren, als onderdeel van de beoordeling van een patiënt, alvorens een behandeling met een neurolepticum te starten.

Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (onder andere prikkelgeleidingsstoornissen, decompensatio cordis, coronair hartfalen en recent myocardinfarct) bestaat het risico van orthostatische hypotensie en een effect op de prikkelgeleiding.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Leukocytose kan zich voordoen.

Zenuwstelselaandoeningen

Levomepromazine kan de epileptische prikkeldrempel verlagen (zie rubriek 4.8) en moet daarom met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met epilepsie en anderszins verhoogd risico op epileptisch insulten. Het risico op epileptische insulten neemt toe met hogere doses, met name doses die de geadviseerde doses overschrijden.

Bij patiënten met psycho-organische stoornissen is een vergroot risico van bijwerkingen.

Bij patiënten met parkinsonisme kunnen de symptomen verergeren.

Voorts kan bij langdurige behandeling (vooral met hoge doses) tardieve dyskinesie voorkomen. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren na het staken van de behandeling of zelfs nog ontstaan. Het risico van irreversibiliteit is groter bij oudere patiënten en bij patiënten met een organische hersenbeschadiging. Het verdient aanbeveling de patiënten vanaf 3 - 6 maanden na het begin van de therapie periodiek hierop te controleren en tevens de patiënten te voren over dit risico te informeren.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Tachypnoe kan zich voordoen.

Nier- en urinewegaandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met mictiestoornissen en prostaathypertrofie.

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen dient voorzichtig gedoseerd te worden vanwege mogelijk verstoorde uitscheiding.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Levensbedreigend is meestal de rhabdomyolyse en een daarmee samenhangende nierinsufficiëntie.

Behalve algemeen ondersteunende maatregelen (externe afkoeling en rehydratie) worden vaak eerst anticholinergica en benzodiazepinen gegeven. In ernstige gevallen zijn deze onvoldoende effectief en dienen dantroleen en/of dopamine-agonisten te worden gegeven. Bij niet aanslaan van deze therapie of in een uiterst levensbedreigende situatie kan electroconvulsiotherapie levensreddend zijn.

Verhoging van het serumcreatininefosfokinase-gehalte.

De arts moet bijzonder bedacht zijn op het optreden van het zogenaamde 'maligne antipsychotica-syndroom', waarin centraal staan: hyperthermie, extreme spierrigiditeit en autonome instabiliteit.

Vasculaire aandoeningen

In gerandomiseerde klinische studies versus placebo werd een 3-voudige verhoging van het risico op cerebrovasculaire incidenten waargenomen bij oudere, dementerende patiënten, die met bepaalde atypische antipsychotica worden behandeld. Het mechanisme van dit verhoogde risico is niet bekend. Een verhoogd risico bij het gebruik van andere antipsychotische geneesmiddelen of bij andere patiëntgroepen kan niet worden uitgesloten. Nozinan dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld. Aangezien patiënten onder behandeling met antipsychotica zich vaak presenteren met verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, dienen alle mogelijke risicofactoren hiervoor voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Nozinan onderkend te worden en voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

Algemene aandoeningen

Verder kunnen zich voordoen: bewustzijnsverandering en profuus zweten.

Hyperglykemie of glucose-intolerantie is gemeld in patiënten die werden behandeld met Nozinan. Bij patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor diabetes, die starten met het gebruik van Nozinan, dient de glucosehuishouding tijdens de behandeling op toepasselijke wijze gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.8).

Lever- en galaandoeningen

Bij patiënten met leverfunctiestoornissen dient voorzichtig gedoseerd te worden vanwege het mogelijk verstoorde metabolisme.

Toegenomen mortaliteit bij ouderen met dementie

Uit gegevens uit twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goed onderbouwde schatting te geven van de precieze omvang van het risico. De oorzaak van dit toegenomen risico is niet bekend.

Nozinan is niet goedgekeurd voor de behandeling van gedragsstoornissen bij dementie.

Hulpstoffen

De tabletten bevatten lactose en tarwezetmeel.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie, of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Tarwezetmeel kan gluten bevatten, echter alleen in sporenhoeveelheden en wordt daarom veilig geacht voor mensen met coeliakie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fenothiazinen versterken de centraal dempende werking van onder andere alcohol, opiaten, antihistaminica en benzodiazepinen. Alcoholgebruik moet daarom worden ontraden. (Van de interactie met opiaten kan eventueel therapeutisch gebruik worden gemaakt.) Het gelijktijdig gebruik van stoffen met een anticholinerge werking kan de symptomen van tardieve dyskinesie verergeren. Bovendien worden de anticholinerge bijwerkingen versterkt. Het gelijktijdig gebruik van antipsychotica verhoogt het risico van het ontstaan van tardieve dyskinesie.

Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen induceren, kunnen bij gelijktijdig gebruik met levomepromazine, een verhoogd risico geven op ventriculaire arritmieën en in het bijzonder torsades de pointes. Dit verhoogde risico bestaat ook bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die bradycardie of hypokaliëmie kunnen veroorzaken.

De alpha (1)-adrenolytische werking kan een versterking geven van het bloeddrukverlagende effect van fenoxylamine, labetalol en andere alpha-blokkerende sympatholytica, alsmede van

methyldopa, reserpine en andere centraal werkende antihypertensiva. Daarentegen wordt het bloeddrukverlagende effect van guanethidine geblokkeerd.

Antacida verminderen de orale opname.

Middelen die verhoging van de leverenzymactiviteit induceren (barbituraten, fenytoïne, carbamazepine), versnellen de afbraak van fenothiazinen.

Levomepromazine en de niet-gehydroxyleerde metabolieten zijn remmers van het enzym cytochroom P450 2D6 (CYP2D6). Er is een mogelijke farmacokinetische interactie tussen remmers van CYP2D6, zoals fenothiazinen en CYP2D6 substraten. Gelijktijdige toediening van levomepromazine en geneesmiddelen die voornamelijk door het CYP2D6 enzymstelsel worden gemetaboliseerd, kan leiden tot een verhoogde spiegel van deze geneesmiddelen. Controleer patiënten op dosisafhankelijke bijwerkingen die geassocieerd worden met CYP2D6 substraten zoals amitriptyline/amitriptylinoxide.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn voor levomepromazine onvoldoende klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Gegevens met betrekking tot andere fenothiazinen geven tot nu toe geen duidelijke aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit.

Nozinan dient alleen op strikte indicatie gebruikt te worden tijdens de zwangerschap.

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder Nozinan), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in tijd en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood, bradycardie, tachycardie, voedingsstoornis, meconium ileus, vertraagde passage van meconium of abdominale zwelling. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd en een passende behandeling moet worden gestart, indien nodig.

Borstvoeding

Levomepromazine gaat over in de moedermelk. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Nozinan moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens uit dieronderzoek wat betreft vruchtbaarheid.

Bij mensen kan levomepromazine, vanwege de interactie met dopaminereceptoren, hyperprolactinemie veroorzaken, dat in verband kan worden gebracht met vruchtbaarheidsproblemen bij vrouwen. Sommige gegevens suggereren dat behandeling met levomepromazine geassocieerd is met vruchtbaarheidsproblemen bij mannen (zie rubriek 4.8).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij het gebruik van Nozinan kan als bijwerking slaperigheid optreden. In dat geval is het niet verstandig te rijden of een machine te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Deze meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, droge mond, somnolentie en tachycardie. Daarnaast zijn enkele ernstige bijwerkingen gemeld: agranulocytose, maligne neurolepticasyndroom, plotselinge dood, plotse hartdood en, mogelijk fatale, necrotiserende colitis. Agranulocytose komt soms voor, van de andere ernstige bijwerkingen is niet bekend hoe vaak deze voorkomen.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en volgen hieronder ingedeeld naar orgaansysteem classificatie en in volgorde van afnemend voorkomen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: leukopenie

Soms: agranulocytose, trombocytopenie

Niet bekend: aplastische anemie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: glucosetolerantie aangetast, hyperglykemie (zie rubriek 4.4), hyponatriëmie, syndroom van antidiuretisch hormoon secretiedeficiëntie (SIADH)

Psychische stoornissen

Soms: angst, agitatie, dysforie

Niet bekend: verwarde toestand, delirium (vooral bij kinderen en bejaarden), depressie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: somnolentie

Vaak: sedatie, hypertonie

Soms: extrapiramidale aandoening², Parkinsonachtige verschijnselen², convulsies

Niet bekend: dyskinesie², dystonie², tardieve dyskinesie², akathisie², maligne neurolepticasyndroom (zie rubriek 4.4)

Oogaandoeningen

Niet bekend: accommodatieafwijking, intraoculaire druk verhoogd, gezichtsvermogen wazig, vlekvormige pigmentafzetting in oog (een enkele keer leidend tot functieverlies).

Hartaandoeningen

Zeer vaak: tachycardie

Vaak: electrocardiogram QT verlengd³

Niet bekend: plotselinge dood³, plotse cardiale dood³

Bloedvataandoeningen

Vaak: orthostatische hypotensie, hypotensie (bij hogere doseringen)

Niet bekend: er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld, waaronder gevallen van longembolie en diepe veneuze trombose.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: droge mond, misselijkheid, braken.

Soms: constipatie

Niet bekend: necrotiserende colitis (mogelijk fataal)

Lever- en galaandoeningen

Soms: leverfunctiestoornissen

Niet bekend: intrahepatische cholestase (met icterus), leverletsel (cholestatisch, gemengd of hepatocellulair).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: dermatitis, fotosensitiviteitsreactie, huidhyperpigmentatie

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urinelozingsaandoening

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium

Niet bekend: neonataal onttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: galactorroe¹

Soms: amenorroe

Niet bekend: menstruatiestoornis¹, gynaecomastie¹, erectiele disfunctie en ejaculatiestoornissen (onder andere priapisme, retrograde ejaculatie)¹

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: temperatuursregelingsstoornis

Onderzoeken

Vaak: gewicht verhoogd

1) Aandoeningen als gevolg van stijging van de prolactineconcentratie

Fenothiazinederivaten veroorzaken als regel een dosisafhankelijke stijging van de prolactineconcentraties. Deze stijging kan aanleiding geven tot galactorroe, tot cyclusstoornissen bij vrouwen en tot impotentie bij mannen die voorheen geen seksuele stoornissen hadden. Bij langdurig gebruik van andere fenothiazinederivaten zijn gevallen van gynaecomastie voorgekomen.

Bij mannen kunnen zich erectie- en ejaculatiestoornissen voordoen (onder andere priapisme en retrograde ejaculatie).

2) Bewegingsstoornissen

In het begin van de behandeling en/of bij het verhogen van de dosis kunnen extrapiramidale stoornissen zoals Parkinsonachtige verschijnselen (hypokinetisch of hypokinetisch-rigide syndroom) en akathisie optreden. Deze bijwerkingen zijn dosisafhankelijk. Ook acute dyskinetisch-dystone verschijnselen kunnen voorkomen.

Na langdurig gebruik kunnen bewegingsstoornissen, in het bijzonder tardieve dyskinesie, optreden zowel tijdens als na de behandeling (zie ook de rubrieken 4.4 en 4.5).

3) Aandoeningen van het hart

Fenothiazinen kunnen het QT-interval verlengen. Er zijn incidentele meldingen van plotseling overlijden (sudden death), met mogelijk een cardiale oorsprong (zie rubriek 4.4), en ook gevallen van onverklaarbare plotselinge dood in patiënten die een fenothiazine kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Het is niet bekend bij welk doseringstraject ernstige overdoseringsverschijnselen kunnen worden verwacht. Hoge doseringen leiden tot depressie van het centrale zenuwstelsel, zich uitend in lethargie, dysartrie, ataxie, stupor, bewustzijnsdaling tot coma (kinderen zouden hiervoor gevoeliger zijn dan volwassenen), convulsies; mydriase; cardiovasculaire symptomen, zoals hypotensie, ventriculaire tachycardie en aritmie (deze kunnen ook nog na een latentietijd van enkele uren tot dagen optreden in verband met het ontstaan van een darmdepot); respiratoire depressie; hypothermie. Deze effecten kunnen door andere geneesmiddelen of alcohol worden versterkt. Het zogenaamde anticholinerge syndroom is van belang. Behandeling met fysostigmine wordt afgeraden in verband met een mogelijke negatief effect op ademhaling en circulatie.

De behandeling zal in het algemeen bestaan uit maagspoelen (bij gedaald bewustzijn na intubatie), gevolgd door toediening van geactiveerde kool en een laxans. (Laten braken zal in de meeste gevallen geen zin hebben wegens het mogelijke anti-emetische effect.) Maagspoeling heeft ook nog een aantal uren na ingestie zin, omdat ten gevolge van de anticholinerge werking de darmperistaltiek wordt

vertraagd. Herhaald toedienen van geactiveerde kool en een laxans is zinvol, aangezien er een enterohepatische kringloop plaatsvindt. Opname op een intensive care-afdeling is noodzakelijk. Bij ademhalingsdepressie beademen. Bloeddruk daling behandelen door aanvulling van het circulerend volume met plasma of een plasmavervangingsmiddel. Bij onvoldoende effect kan onder andere dopamine worden toegediend. Bij aritmieën geniet cardioversie de voorkeur boven anti-arrhythmica zoals lidocaïne of fenytoïne. Kinidine en procaïnamide zijn gecontraïndiceerd. Van geforceerde diurese, hemodialyse of hemoperfusie is weinig effect te verwachten. Voorts zal de behandeling ondersteunend moeten zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: fenothiazinen, ATC-code: N05AA02.

Levomepromazine is een neuroleptisch fenothiazin derivaat met een sterke centrale en sederende werking. Levomepromazine heeft ook antihistaminerge, anti-alpha (1)-adrenerge en anticholinerge eigenschappen, welke sterker zijn dan de antipsychotische werking. Levomepromazine heeft analgetische effecten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt levomepromazine goed geresorbeerd (70-90%). De biologische beschikbaarheid is ongeveer 50%.

Distributie

De maximale plasmaspiegels worden over het algemeen na 1 tot 4 uur bereikt na orale toediening en na 30 tot 90 minuten na intramusculaire injectie.

Biotransformatie

De plasmahalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van levomepromazine kan sterk variëren (15 tot 78 uur). Levomepromazine wordt door sulfoxidatie en desmethylering gemetaboliseerd. De sulfoxidatie-metabolieten, N-desmethyl-levomepromazinesulfoxide en met name levomepromazinesulfoxide, waarvan de $t_{1/2}$ ongeveer 10 tot 52 uur bedraagt, worden gevormd voordat het geneesmiddel in de algemene circulatie komt. De plasmaconcentraties zijn in vergelijking met levomepromazine 2 tot 3 keer zo hoog na herhaalde orale toediening. De klinische betekenis en farmacologische werking van deze hoge plasmaconcentraties is niet helemaal duidelijk. De desmethylmetabooliet, N-monodesmethyl-levomepromazine, heeft ongeveer 2 keer zo hoge plasmaspiegels als levomepromazine en kan duidelijk bijdragen aan de anti-psychotische effecten van levomepromazine, terwijl de sulfoxidemetabooliet geen neuroleptische werking vertoont. De bijwerkingen van levomepromazine op het autonome zenuwstelsel worden door beide metabolieten versterkt.

Eliminatie

Eliminatie vindt plaats via urine en faeces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat
Tarwezetmeel
Silicium dioxide, gehydrateerd
Dextrine
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:
Hypromellose
Macrogol 20000
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.
De uiterste gebruiksdatum staat op de buitenverpakking en op de blisterverpakkingen of binnenverpakking na de term "Exp."

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Nozinan, tabletten 25 mg worden verpakt per 100 stuks in blisterverpakkingen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 00344.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 1990.
Datum van laatste verlenging: 20 mei 2015.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 12 november 2018