

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lexotanil®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Bromazepam

Κάθε δισκίο των 1,5 mg περιέχει 1,5 mg bromazepam

Κάθε δισκίο των 3 mg περιέχει 3 mg bromazepam

Κάθε δισκίο των 6 mg περιέχει 6 mg bromazepam

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Το δισκίο των 1,5 mg περιέχει 96,10 mg λακτόζης

Το δισκίο των 3 mg περιέχει 94,40 mg λακτόζης

Το δισκίο των 6 mg περιέχει 90,85 mg λακτόζης

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία 1,5 mg, 3 mg και 6 mg

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lexotanil ενδείκνυται για το άγχος.

Χορηγείται μόνο όταν η διαταραχή είναι βαριάς μορφής, δημιουργεί ανικανότητα ή προκαλεί στον ασθενή έντονη δυσφορία.

Όπως με όλες τις βενζοδιαζεπίνες, οι γιατροί πρέπει να γνωρίζουν ότι η μακροχρόνια χρήση μπορεί να οδηγήσει σε εξάρτηση των ασθενών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Συνήθης δοσολογία

Μέση δόση για περιπατητική αγωγή: 1,5 - 3 mg έως τρεις φορές την ημέρα.

Βαριές περιπτώσεις, ειδικά στα νοσοκομεία: 6 - 12 mg δύο ή τρεις φορές την ημέρα.

Οι παραπάνω δοσολογίες αποτελούν γενικές συστάσεις, που θα πρέπει να εξατομικεύονται. Η θεραπεία σε περιπατητικούς ασθενείς πρέπει να αρχίζει με χαμηλές δόσεις που βαθμιαία αυξάνονται μέχρι το βέλτιστο επίπεδο. Η αγωγή θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν βραχύτερης διάρκειας.

Διάρκεια θεραπείας

Ο ασθενής πρέπει να επανεξετάζεται τακτικά και η αναγκαιότητα για συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται, ιδιαίτερα εάν ο ασθενής δεν παρουσιάζει συμπτώματα. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας γενικά δε θα πρέπει να ξεπερνά τις 8-12 εβδομάδες συμπεριλαμβανομένης της σταδιακής διακοπής της. Η διακοπή της θεραπείας πρέπει να γίνεται βαθμιαία. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί παράταση της θεραπείας πέραν της μέγιστης συνολικής διάρκειάς της. Αυτό δεν πρέπει να γίνεται χωρίς επαναξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς από ειδικό γιατρό.

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά στην αρχή της αγωγής, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η δοσολογία ή/και η συχνότητα της χορήγησης και να αποφευχθεί η υπερδοσολογία λόγω συσσώρευσης του φαρμάκου.

Ειδικές δοσολογικές οδηγίες

Παιδιατρική χρήση

Το Lexotanil δεν ενδείκνυται για παιδιά.

Γηριατρική χρήση

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (βλέπε “Χρήση σε Ειδικούς Πληθυσμούς και Φαρμακοκινητική σε Ειδικούς Πληθυσμούς”) απαιτούν χαμηλότερες δόσεις λόγω δυνητικά αυξημένης ευαισθησίας και αλλαγής της φαρμακοκινητικής.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με δισκία Lexotanil (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις). Οι ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να λαμβάνουν τη μικρότερη δυνατή δόση.

4.3 Αντενδείξεις

Το Lexotanil αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- γνωστή υπερευαισθησία στις βενζοδιαζεπίνες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια,
- σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία καθώς οι βενζοδιαζεπίνες μπορεί να προκαλέσουν ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- βαρεία μυασθένεια (myasthenia gravis)
- σύνδρομο άπνοιας ύπνου.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αμνησία

Οι βενζοδιαζεπίνες είναι δυνατόν να προκαλέσουν προχωρητική αμνησία. Η κατάσταση αυτή εμφανίζεται συχνότερα αρκετές ώρες μετά από την κατανάλωση του προϊόντος και κατά συνέπεια για να μειωθεί ο κίνδυνος, οι ασθενείς θα πρέπει να διασφαλίσουν ότι θα είναι σε θέση να κοιμηθούν για αρκετές ώρες χωρίς διακοπή. Οι αναμνηστικές επιδράσεις ενδέχεται να σχετίζονται με ανάρμοστη συμπεριφορά (βλέπε, επίσης, παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Ψυχιατρικές και «παράδοξες» αντιδράσεις

Είναι γνωστό ότι κατά τη χρήση των βενζοδιαζεπινών εμφανίζονται αντιδράσεις, όπως ανησυχία, διέγερση, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, παραισθήσεις, μανία, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, ψύχωση, ανάρμοστη συμπεριφορά και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριφοράς. Σε περίπτωση που συμβεί αυτό, η χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να διακοπεί.

Είναι πιθανότερο να εμφανιστούν σε παιδιά και ηλικιωμένους.

Διάρκεια θεραπείας

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι η μικρότερη δυνατή (βλ. παράγραφο 4.2 «Δοσολογία») και δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις οχτώ έως δώδεκα εβδομάδες, συμπεριλαμβανομένης της διαδικασίας σταδιακής μείωσης της δόσης. Η παράταση της θεραπείας πέραν αυτού του διαστήματος δεν θα πρέπει να γίνεται χωρίς επαναξιολόγηση της κατάστασης.

Ενδέχεται να είναι χρήσιμο να πληροφορηθεί ο ασθενής κατά την έναρξη της θεραπείας ότι η διάρκειά της θα είναι περιορισμένη και να του δοθούν αναλυτικές οδηγίες για τη σταδιακή μείωση της δόσης. Επιπλέον, είναι σημαντικό να ενημερωθεί ο ασθενής για την πιθανότητα εμφάνισης φαινομένων υποτροπής, ελαχιστοποιώντας με αυτό τον τρόπο το άγχος αυτών των συμπτωμάτων, σε περίπτωση που εμφανιστούν, κατά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Όταν χρησιμοποιούνται βενζοδιαζεπίνες με μακρά διάρκεια δράσης είναι σημαντικό να προειδοποιηθεί ο ασθενής έναντι της αλλαγής σε βενζοδιαζεπίνη μικρής διάρκειας δράσης, καθώς ενδέχεται να εμφανιστούν συμπτώματα απόσυρσης.

Ταυτόχρονη λήψη οινόπνευματος/κατασταλτικών του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ):

Η ταυτόχρονη λήψη Lexotanil με οινόπνευμα ή/και κατασταλτικά του ΚΝΣ θα πρέπει να αποφεύγεται. Η ταυτόχρονη χρήση αυτού του είδους δύναται να αυξήσει τις κλινικές επιδράσεις του Lexotanil, πιθανώς συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής καταστολής, της κλινικά σχετικής αναπνευστικής και/ή καρδιαγγειακής καταστολής που θα μπορούσε να οδηγήσει σε κόμμα ή θάνατο (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης και 4.9 Υπερδοσολογία).

Ανοχή

Ενδέχεται να εμφανιστεί μείωση της αποτελεσματικότητας στις επιδράσεις των βενζοδιαζεπινών μετά από την επαναλαμβανόμενη χρήση για μερικές εβδομάδες.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Οι βενζοδιαζεπίνες δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε παιδιά χωρίς προσεκτική εκτίμηση της σχετικής ανάγκης. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή.

Οι ηλικιωμένοι θα πρέπει να λάβουν μειωμένη δόση (βλ. παράγραφο 4.2 «Δοσολογία»).

Συνιστάται, επίσης, η χορήγηση μικρότερης δόσης στους ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω του κινδύνου αναπνευστικής καταστολής.

Οι βενζοδιαζεπίνες δεν ενδείκνυνται για τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια καθώς μπορεί να επιταχύνουν την εμφάνιση εγκεφαλοπάθειας.

Οι βενζοδιαζεπίνες δεν συνιστώνται ως κύρια θεραπεία ψυχωσικής νόσου.

Οι βενζοδιαζεπίνες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης ή του άγχους που σχετίζεται με την κατάθλιψη (η αυτοκτονία ενδέχεται να επιταχυνθεί σε αυτούς τους ασθενείς). Επομένως, η βρωμαζεπάμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και το μέγεθος της συνταγής θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα καταθλιπτικής διαταραχής ή αυτοκτονικών τάσεων.

Οι βενζοδιαζεπίνες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι βενζοδιαζεπίνες ενδέχεται να συνεισφέρουν στην εμφάνιση επεισοδίων ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις). Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη χορήγηση Lexotanil σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Ψυχιατρικές και παράδοξες αντιδράσεις

Είναι γνωστό ότι εμφανίζονται παράδοξες αντιδράσεις, όπως ανησυχία, διέγερση, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, άγχος, παραλήρημα, θυμός, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, ψύχωση, ανάρμοστη συμπεριφορά και άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμπεριφοράς κατά τη χρήση βενζοδιαζεπινών. Στην περίπτωση αυτή, η χρήση του φαρμάκου θα πρέπει να διακόπτεται. Οι αντιδράσεις αυτές είναι πιθανότερο να εμφανιστούν σε παιδιά και ηλικιωμένους.

Εξάρτηση

Η χρήση των βενζοδιαζεπινών ενδέχεται να οδηγήσει στην ανάπτυξη σωματικής και ψυχολογικής εξάρτησης από αυτά τα προϊόντα..

Ο κίνδυνος της εξάρτησης αυξάνει με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Είναι επίσης μεγαλύτερος σε ασθενείς με ιατρικό ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή ναρκωτικών ουσιών . Ως εκ τούτου, το Lexotanil θα πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή ναρκωτικών ουσιών. Κατάχρηση αναφέρεται συχνότερα σε άτομα που κάνουν παράλληλη χρήση διαφόρων ουσιών.

Μόλις αναπτυχθεί φυσική εξάρτηση, η απότομη διακοπή της θεραπείας θα συνοδεύεται από στερητικά συμπτώματα. Αυτά μπορεί να συνίστανται σε κεφαλαλγίες, διάρροια, μυϊκό άλγος, υπερβολικό άγχος, ένταση, ανησυχία, σύγχυση και ευερεθιστότητα. Σε σοβαρές περιπτώσεις ενδέχεται να εμφανιστούν τα ακόλουθα συμπτώματα: απώλεια της αίσθησης της πραγματικότητας, αποπροσωποποίηση, υπερακοΐα, αιμωδία και παραισθησίες των άκρων, υπερευαισθησία στο φως, στο θόρυβο και στη σωματική επαφή, ψευδαισθήσεις ή σπασμοί.

Όταν γίνεται χρήση βενζοδιαζεπινών, ενδέχεται να εμφανιστούν στερητικά συμπτώματα κατά την αλλαγή σε βενζοδιαζεπίνες αρκετά μικρότερου χρόνου ημιζωής.

Υποτροπή άγχους

Υποτροπή αϋπνίας και άγχους: παροδικό σύνδρομο κατά το οποίο τα συμπτώματα που οδήγησαν στη θεραπεία με Lexotanil επανεμφανίζονται σε ενισχυμένη μορφή, μπορεί να εκδηλωθεί με τη διακοπή της θεραπείας. Μπορεί να συνοδεύεται και από άλλες αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών της διάθεσης, του άγχους ή των διαταραχών του ύπνου και της ανησυχίας. Καθώς ο κίνδυνος των στερητικών φαινομένων και των φαινομένων υποτροπής είναι μεγαλύτερος μετά από την απότομη διακοπή της θεραπείας, συνιστάται η ελάττωση της δόσης να γίνεται βαθμιαία.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων

Υπάρχει η πιθανότητα ενώσεις που αναστέλλουν βασικά οξειδωτικά ηπατικά ένζυμα να ενισχύσουν τη δράση των βενζοδιαζεπινών. Η συγχορήγηση σιμετιδίνης, η οποία αποτελεί αναστολέα πολλαπλών ενζύμων CYP, και πιθανώς προπανολόλης, ενδέχεται να επιμηκύνει τον χρόνο ημιζωής της βρωμαζεπάμης μειώνοντας σημαντικά τον χρόνο κάθαρσής της (με σιμετιδίνη: μείωση κατά 50%). Συνδυαστική χορήγηση με φλουβοξαμίνη, αναστολέα του ενζύμου CYP1A2, έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στη βρωμαζεπάμη (αύξηση AUC κατά 2,4 φορές) και αυξημένη ημιζωή (αύξηση 1,9 φορές).

~~Η βρωμαζεπάμη δεν επάγει τα οξειδωτικά ηπατικά ένζυμα σε θεραπευτικές δόσεις~~

Η βρωμαζεπάμη δεν επηρέασε τον μεταβολισμό της αντιτυρίνης, που αποτελεί αναπληρωτή δείκτη της δραστηριότητας των ενζύμων CYP1A2, CYP2B6, CYP2C και CYP3A. Επιπλέον, η βρωμαζεπάμη δεν προκάλεσε επαγωγή σημαντικών ισοενζύμων CYP450 in vitro στο επίπεδο του mRNA. Επίσης, δεν ενεργοποίησε τους πυρηνικούς υποδοχείς ορμονών. Επομένως, δεν είναι πιθανό να προκληθούν από τη βρωμαζεπάμη φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων βάσει της επαγωγής του CYP450.

Φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων

Σοβαρότερες παρενέργειες όπως καταστολή και καρδιοαναπνευστική καταστολή ενδέχεται επίσης, να εμφανιστούν όταν η βρωμαζεπάμη χορηγηθεί παράλληλα με οποιοδήποτε κατασταλτικό του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένης της αλκοόλης.

Συστήνεται να αποφεύγεται η κατανάλωση αλκοόλ από ασθενείς που λαμβάνουν βρωμαζεπάμη (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Βλ. παράγραφο 4.9 Υπερδοσολογία για την προειδοποίηση σχετικά με άλλα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της αλκοόλης.

Στην περίπτωση των ναρκωτικών αναλγητικών, ενδέχεται να ενισχυθεί το αίσθημα της ευφορίας, με αποτέλεσμα αυξημένη εξάρτηση από το φάρμακο.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Οι βενζοδιαζεπίνες παράγουν προσθετική επίδραση όταν συγχωρηγούνται με αλκοόλ ή άλλα κατασταλτικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Η ταυτόχρονη πρόσληψη μαζί με αλκοόλ δεν συνιστάται.

Το Lexotanil θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τον συνδυασμό με άλλα κατασταλτικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Ενδέχεται να εμφανιστεί ενίσχυση της κατασταλτικής επίδρασης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης με αντιψυχωτικά (νευροληπτικά), αγχολυτικά/κατασταλτικά, ορισμένους αντικαταθλιπτικούς παράγοντες, οπιοειδή, αντισπασμωδικά, κατασταλτικά Η1-αντιισταμινικά.

Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή με φάρμακα, τα οποία καταστέλλουν την αναπνευστική λειτουργία, όπως είναι τα οπιοειδή (αναλγητικά, αντιβηχικά, θεραπείες υποκατάστασης), ειδικά σε ηλικιωμένους.

4.6 Κύηση και γαλουχία **Γυναίκες και άνδρες με αναπαραγωγική ικανότητα**

Χρήση κατά την κύηση:

Παρόλο που δεν υπάρχουν διαθέσιμα ειδικά κλινικά δεδομένα για το Lexotanil, σημαντικός όγκος δεδομένων βάσει μελετών κοορτής υποδεικνύει ότι η έκθεση στο Lexotanil κατά το πρώτο τρίμηνο δεν σχετίζεται με αύξηση στον κίνδυνο μείζονος παραμόρφωσης. Ωστόσο, ορισμένες πρώιμες επιδημιολογικές μελέτες περιστατικού-ελέγχου έχουν διαπιστώσει αυξημένο κίνδυνο στοματικού λαγόχειλου. Τα δεδομένα υπεδείκνυαν ότι ο κίνδυνος γέννησης βρέφους με στοματικό λαγόχειλο μετά από την έκθεση της μητέρας στη βενζοδιαζεπίνη είναι μικρότερος από 2/1000 συγκριτικά με το αναμενόμενο ποσοστό αντίστοιχων ελλειμμάτων που κυμαίνεται περίπου στο 1/1000 στον γενικό πληθυσμό.

Η θεραπεία με βενζοδιαζεπίνη σε υψηλή δόση, κατά τη διάρκεια του δεύτερου και/ή τρίτου τριμήνου της κύησης, έχει επιφέρει μείωση στις εμβρυϊκές ενεργές κινήσεις και ποικιλομορφία στον εμβρυϊκό καρδιακό ρυθμό.

Όταν η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για ιατρικούς λόγους κατά τη διάρκεια του τελευταίου σταδίου της κύησης, ακόμα και σε χαμηλές δόσεις, ενδέχεται να εμφανιστεί σύνδρομο υποτονικού βρέφους, όπως αξονική υποτονία και προβλήματα στον θηλασμό, οδηγώντας σε μειωμένη πρόσληψη βάρους. Τα σημεία αυτά είναι αναστρέψιμα αλλά ενδέχεται να διαρκέσουν από 1 έως 3 εβδομάδες ανάλογα με την ημίσεια ζωή του προϊόντος. Σε υψηλές δόσεις, ενδέχεται να εμφανιστεί αναπνευστική καταστολή ή άπνοια και υποθερμία στο νεογνό. Επίσης, ενδέχεται να παρατηρηθούν συμπτώματα απόσυρσης στο νεογνό με υπερδιεγερσιμότητα, διέγερση και τρόμο λίγες ημέρες μετά από τη γέννηση, ακόμα και εάν δεν παρατηρείται σύνδρομο υποτονικού βρέφους.

Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα δεδομένα, η χρήση του Lexotanil κατά τη διάρκεια της κύησης ενδέχεται να εξεταστεί, εάν οι θεραπευτικές ενδείξεις και η δοσολογία τηρούνται αυστηρά.

Εάν η θεραπεία με βρωμαζεπάμη είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια του τελευταίου σταδίου της κύησης, οι υψηλές δόσεις θα πρέπει να αποφεύγονται και τα συμπτώματα απόσυρσης και/ή το σύνδρομο υποτονικού βρέφους θα πρέπει να παρακολουθούνται στο νεογνό.

Γαλουχία

Καθώς η βρωμαζεπάμη περνά στο μητρικό γάλα, ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η καταστολή, η αμνησία, η διαταραγμένη συγκέντρωση και η διαταραγμένη μυϊκή λειτουργία μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Εάν η διάρκεια του ύπνου δεν είναι επαρκής, η πιθανότητα διαταραγμένης εγρήγορσης ενδέχεται να αυξηθεί (βλ επίσης παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης). Η επίδραση αυτή αυξάνεται εάν ο ασθενής έχει καταναλώσει αλκοόλ (βλέπε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βρωμαζεπάμη με τις ακόλουθες συχνότητες:

Πολύ συχνές: $\geq 1/10$

Συχνές: $\geq 1/100$ έως $< 1/10$

Όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$

Σπάνιες: ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες: ($< 1/10.000$)

Μη γνωστές: (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία συστήματος/οργάνου κατά MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες
<i>Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
Μη γνωστή συχνότητα	Υπερευαισθησία, αναφυλακτικό σοκ, αγγειοοίδημα
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
Μη γνωστή συχνότητα	Αποπροσανατολισμός, συγχυτική κατάσταση*, συναισθηματικές διαταραχές και διαταραχές διάθεσης*, διαταραχές της γενετήσιας ορμής, φαρμακευτική εξάρτηση**, φαρμακευτική κατάχρηση**, σύνδρομο απόσυρσης** Κατάθλιψη Παράδοξες αντιδράσεις όπως ανησυχία, διέγερση, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, παραλήρημα, οργή, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, ψύχωση, ανάρμοστη συμπεριφορά**, νευρικότητα, άγχος, ανώμαλα όνειρα, υπερδραστηριότητα Προχωρητική αμνησία**, επηρεασμένη μνήμη

<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Μη γνωστή συχνότητα	Υπνηλία*, κεφαλαλγία*, ζάλη*, μειωμένη εγρήγορση*, αταξία*
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	
Μη γνωστή συχνότητα	Διπλωπία*
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	
Μη γνωστή συχνότητα	Καρδιακή ανεπάρκεια συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανακοπής
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>	
Μη γνωστή συχνότητα	Αναπνευστική καταστολή
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>	
Μη γνωστή συχνότητα	Ναυτία*, έμετος*, δυσκοιλιότητα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
Μη γνωστή συχνότητα	Εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
Μη γνωστή συχνότητα	Μυϊκή αδυναμία*
<i>Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος</i>	
Μη γνωστή συχνότητα	Κατακράτηση ούρων
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
Μη γνωστή συχνότητα	Κόπωση*
<i>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</i>	
Μη γνωστή συχνότητα	Πτώσεις, κατάγματα***

*Τα φαινόμενα αυτά εμφανίζονται κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας και συνήθως εξαφανίζονται με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση

**βλ. παράγραφο 4.4 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

*** Ο κίνδυνος πτώσεων και καταγμάτων είναι αυξημένος στα άτομα που λαμβάνουν ταυτόχρονα κατασταλτικά (συμπεριλαμβανομένων των αλκοολούχων αφεψημάτων) και στους ηλικιωμένους.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω).

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Οι βενζοδιαζεπίνες συνήθως προκαλούν υπνηλία, αταξία, δυσαρθρία και νυσταγμό. Η υπερδοσολογία του Lexotanil σπάνια είναι απειλητική για τη ζωή εάν το φάρμακο λαμβάνεται μόνο του, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε ψεύδισμα στην ομιλία, απώλεια αντανακλαστικών, άπνοια, υπόταση, καρδιοαναπνευστική καταστολή και κόμα. Το κόμα, αν εμφανιστεί, συνήθως διαρκεί μόνο λίγες ώρες, όμως πιθανόν να είναι παρατεταμένης διάρκειας και κυκλικό, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι κατασταλτικές επιδράσεις των βενζοδιαζεπινών στο αναπνευστικό είναι πιο σοβαρές σε ασθενείς με αναπνευστική νόσο.

Οι βενζοδιαζεπίνες αυξάνουν τις επιδράσεις των άλλων κατασταλτικών φαρμάκων του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένου του αλκοόλ.

Θεραπεία

Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα ζωτικά σημεία του ασθενούς και να λαμβάνονται υποστηρικτικά μέτρα όπως προσδιορίζονται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς πιθανόν να χρειαστούν συμπτωματική θεραπεία για επιδράσεις στο καρδιοαναπνευστικό ή επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Η περαιτέρω απορρόφηση θα πρέπει να προλαμβάνεται χρησιμοποιώντας κατάλληλη μέθοδο π.χ. θεραπεία με χορήγηση ενεργού άνθρακα εντός 1-2 ωρών. Εφόσον χορηγηθεί ενεργός άνθρακας, είναι υποχρεωτική η προστασία των αεραγωγών σε ασθενείς με υπνηλία. Σε περίπτωση μικτής κατάποσης διαφόρων φαρμάκων θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πλύσης στομάχου, όχι όμως σε τακτική βάση.

Εφόσον η καταστολή του ΚΝΣ κριθεί σοβαρή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η φλουμαζεπίλη (Anexate®) ως ανταγωνιστής βενζοδιαζεπινών. Η χορήγησή της πρέπει να γίνεται μόνο κάτω από στενή παρακολούθηση. Έχει βραχύ χρόνο ημιζωής (περίπου μία ώρα), επομένως οι ασθενείς που έχουν λάβει φλουμαζεπίλη, χρειάζονται παρακολούθηση μετά από το τέλος της επίδρασής της. Η φλουμαζεπίλη πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή παρουσία φαρμάκων που μειώνουν τον ουδό σπασμών (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη σωστή χρήση αυτού του φαρμάκου, ανατρέξτε στις συνταγογραφικές πληροφορίες της φλουμαζεπίλης (Anexate®).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αγχολυτικό, Κωδικός ATC: N05BA08

Οι κεντρικές δράσεις των βενζοδιαζεπινών διαμεσολαβούνται μέσω της ενίσχυσης της GABAεργικής νευροδιαβίβασης στις ανασταλτικές συνάψεις. Επί παρουσίας βενζοδιαζεπινών, η συγγένεια του GABA υποδοχέα για το νευροδιαβιβαστή ενισχύεται μέσω θετικής αλλοστερικής ρύθμισης οδηγώντας σε αυξημένη δράση απελευθερωμένου GABA στη μετασυναπτική διαμεμβρανική ροή ιόντων χλωρίου.

Σε χαμηλές δόσεις, το Lexotanil ελαττώνει εκλεκτικά την ένταση και το άγχος. Σε υψηλές δόσεις, παρουσιάζει κατασταλτικές και μυοχαλαρωτικές ιδιότητες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Απορροφάται ταχέως και επιτυγχάνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εντός 2 ωρών μετά από την από στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του δισκίου βρωμαζεπάμης είναι 60%.

Η τροφή ενδέχεται να μειώσει τη βιοδιαθεσιμότητα της βρωμαζεπάμης, ωστόσο, η κλινική σημασία του δεν έχει τεκμηριωθεί. Κατά τη διάρκεια πολλών δόσεων βρωμαζεπάμης, η έκταση της απορρόφησης παραμένει σταθερή. Παρατηρούνται προβλέψιμες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης και επιβεβαιώνουν τη γραμμική κινητική για το φάρμακο. Η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 5 έως 9 ημέρες. Κατόπιν χορήγησης πολλαπλών από του στόματος δόσεων των 3 mg τρεις φορές ημερησίως, η μέση ανώτατη σταθερή συγκέντρωση βρωμαζεπάμης ήταν 120 ng/mL, η οποία είναι 3 με 4 φορές υψηλότερη από την τιμή που παρατηρήθηκε μετά από μία δόση των 3 mg.

Κατανομή

Μετά την απορρόφηση, η βρωμαζεπάμη κατανέμεται ταχέως στο σώμα. Κατά μέσο όρο 70% της βρωμαζεπάμης είναι συνδεδεμένη με υδροφοβική αλληλεπίδραση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Οι εταίροι της δέσμευσης είναι η αλβουμίνη και η α1-οξική γλυκοπρωτεΐνη. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 50 λίτρα.

Μεταβολισμός

Η βρωμαζεπάμη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Δεν σχηματίζονται μεταβολίτες με χρόνο ημιζωής μεγαλύτερο από αυτό του γονικού φαρμάκου. Ποσοτικά, δύο μεταβολίτες κυριαρχούν, 3-υδροξυ-βρωμαζεπάμη (λιγότερο ενεργή από τη βρωμαζεπάμη) και 2-(2-αμινο-5-βρωμο-3-υδροξυβενζοϋλο) πυριδίνη (ανενεργή).

Η βρωμαζεπάμη μεταβολίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Ωστόσο, τα ειδικά ισοένζυμα CYP που εμπλέκονται δεν έχουν εντοπιστεί. Ωστόσο, οι παρατηρήσεις ότι ο ισχυρός αναστολέας CYP3A4 (ιτρακοναζόλη) και ο μέτριος αναστολέας CYP2C9 (φλουκοναζόλη) δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της βρωμαζεπάμης υποδεικνύουν ότι τα συγκεκριμένα ισοένζυμα δεν εμπλέκονται σε μεγάλο βαθμό. Η έκδηλη αλληλεπίδραση με τη φλουβοξαμίνη (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης – Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου με άλλα φάρμακα) οδηγεί στη συνεμπλοκή του CYP1A2.

Αποβολή

Η βρωμαζεπάμη έχει ημιζωή αποβολής περίπου 20 ωρών και κάθαρση αποβολής περίπου 40 ml/λεπτό.

Ο μεταβολισμός είναι το βασικό μονοπάτι αποβολής για το φάρμακο. Η ανάκτηση από τα ούρα της αμετάβλητης βρωμαζεπάμης είναι μόνο 2% και των συζευγμένων γλυκουρονιδίων της 3-υδροξυ-βρωμαζεπάμης και της 2-(2-αμινο-5-βρωμο-3-υδροξυβενζοϋλο) πυριδίνης είναι 27% και 40% της χορηγηθείσας δόσης, αντίστοιχα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να έχουν σημαντικά υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις, μικρότερο όγκο κατανομής, αυξημένο ελεύθερο κλάσμα ορού, μικρότερη κάθαρση και επομένως παρατεταμένη ημιζωή αποβολής. Αυτό υποδεικνύει ότι οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης της βρωμαζεπάμης σε οποιονδήποτε χορηγούμενο δοσολογικό ρυθμό θα είναι κατά μέσο όρο σχεδόν διπλάσιες σε ένα ηλικιωμένο άτομο συγκριτικά με ένα άτομο μικρότερη ηλικίας (βλέπε “Ειδικές Δοσολογικές Οδηγίες”).

Γηριατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακολογικές επιδράσεις των βενζοδιαζεπινών φαίνεται να είναι μεγαλύτερες σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σχέση με τους νεότερους, ακόμη και με παρόμοιες συγκεντρώσεις βενζοδιαζεπίνης στο πλάσμα, ενδεχομένως λόγω αλλαγών στην αλληλεπίδραση φαρμάκου-υποδοχέα, στους μηχανισμούς μετά την πρόσδεση στον υποδοχέα και στη λειτουργία των οργάνων, που σχετίζονται με την ηλικία. Συστήνεται μείωση της δόσης σε ασθενείς άνω των 50 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί επίσημη φαρμακοκινητική μελέτη και δεν έχουν συλλεχθεί φαρμακοκινητικά δεδομένα από ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Ηπατική δυσλειτουργία

(Βλέπε 4.3 Αντενδείξεις και 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)

Δεν έχει διεξαχθεί επίσημη φαρμακοκινητική μελέτη και δεν έχουν συλλεχθεί φαρμακοκινητικά δεδομένα από ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια ***Καρκινογένεση***

Μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν σε αρουραίους δεν έδειξαν ενδεχόμενο καρκινογένεσης της βρωμαζεπάμης.

Γονιδιοτοξικότητα Η βρωμαζεπάμη δεν ήταν γενετοξική σε δοκιμές *in-vitro* και *in-vivo*.

Διαταραχές της γονιμότητας

Ημερήσια από στόματος χορήγηση βρωμαζεπάμης δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα και τη γενικότερη επίδοση αναπαραγωγής των αρουραίων.

Αναπαραγωγική τοξικότητα Αυξήσεις στην εμβρυϊκή θνησιμότητα, στους τοκετούς νεκρών εμβρύων και μείωση της επιβίωσης στα μωρά αρουραίων παρατηρήθηκαν όταν η βρωμαζεπάμη χορηγήθηκε σε έγκυους αρουραίους. Σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας/ τερατογένεσης δεν ανιχνεύθηκε επίδραση τερατογένεσης σε δόση μέχρι 125 mg/kg/ημέρα.

Μετά από ημερήσια από στόματος χορήγηση βρωμαζεπάμης σε δόσεις 50 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια που κυοφορούσαν, παρατηρήθηκαν μείωση στην αύξηση βάρους της μητέρας, μείωση του βάρους του εμβρύου και αύξηση στην επίπτωση των απορροφήσεων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Lexotanil 1,5 mg:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Λακτόζη μονοϋδρική

Μαγνήσιο στεατικό

Τάλκης

Lexotanil 3 mg:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Λακτόζη μονοϋδρική

Μαγνήσιο στεατικό

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό E 172 CI 77492

Τάλκης

Lexotanil 6 mg:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Λακτόζη μονοϋδρική

Μαγνήσιο στεατικό

Τάλκης

Λάκα αργιλίου χρωστικής ινδικοκαρμίνιου E 132 CI 73015

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο E 172 CI 77492

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

60 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Η απόρριψη φαρμάκων στο περιβάλλον θα πρέπει να ελαχιστοποιείται. Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω λυμάτων και η διάθεσή τους μέσω των οικιακών απορριμμάτων θα πρέπει να αποφεύγεται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί 30 διχοτομούμενων δισκίων (λευκά προς ελαφρώς κιτρινωπά) των 1,5 mg σε κυψέλες

Κουτί 30 διχοτομούμενων δισκίων (ανοιχτά κόκκινα με ελαφρές κηλίδες) των 3 mg σε κυψέλες

Κουτί 30 διχοτομούμενων δισκίων (γκριζοπράσινα με ελαφρές κηλίδες) των 6 mg σε κυψέλες

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Δεν εφαρμόζεται

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα

ROCHE (HELLAS) A.E.

Αλαμάνας 4 & Δελφών

151 25 Μαρούσι Αττική

ΤΗΛ. 210 6166100

FAX. 210 6104524

Κάτοχος ειδικής άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο:

Γ.Α. Σταμάτης & Σια Λτδ

27 Ανδρέα Αραούζου

1076 Λευκωσία, Κύπρος

Τηλ : 22766276

Fax: 22765935

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

TAB 1,5mg /TAB: 49715/16/29.06.2017

TAB 3mg /TAB: 24191/29.06.2017

TAB 6mg /TAB: 24192/29.06.2017

Αριθμός άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο:

Lexotanil tabs 1.5mg: S00083

Lexotanil tabs 3mg: S00088

Lexotanil tabs 6mg: S00089

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ημερομηνία της πρώτης άδειας: 04.08.77

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας: 19.05.2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ