

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Titus 1 mg δισκία

Titus 2,5 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg ή 2,5 mg λοραζεπάμης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: Λακτόζη

Το φάρμακο αυτό περιέχει 94 mg μονοϋδρικής λακτόζης σε κάθε δισκίο 1 mg και 94 mg μονοϋδρικής λακτόζης σε κάθε δισκίο 2,5 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Στρογγυλά λευκά δισκία με χαραγή.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Άγχος, μόνον όταν η διαταραχή είναι βαριάς μορφής, δημιουργεί λειτουργική ανικανότητα ή προκαλεί στον ασθενή έντονη δυσφορία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η δοσολογία και η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εξατομικεύονται. Πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, για το μικρότερο κατά το δυνατόν χρονικό διάστημα. Ο κίνδυνος εμφάνισης στερητικών φαινομένων και φαινομένων rebound είναι μεγαλύτερος με την απότομη διακοπή της θεραπείας. Ως εκ τούτου η διακοπή της θεραπείας πρέπει να γίνεται σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Titus χορηγείται από το στόμα.

Η μέση ημερήσια δοσολογία είναι 2 mg έως 3 mg, χορηγούμενα ανά ίσα διαστήματα 2 έως 3 φορές ημερησίως, αλλά μπορεί να κυμανθεί μεταξύ 1 και 10 mg. Η μεγαλύτερη δόση πρέπει να λαμβάνεται πριν από την νυχτερινή κατάκλιση.

Για τους ηλικιωμένους και τους εξασθενημένους ασθενείς, μειώστε την αρχική δόση κατά περίπου

50% και προσαρμόστε τη δοσολογία ανάλογα με τις ανάγκες και την ανεκτικότητα (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Η αγωγή θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν βραχύτερης διάρκειας.

Ο ασθενής θα πρέπει να επανεξετάζεται τακτικά και να εκτιμάται η αναγκαιότητα συνέχισης της αγωγής, ειδικότερα στην περίπτωση που είναι ελεύθερος συμπτωμάτων.

Γενικά η συνολική διάρκεια της αγωγής δεν πρέπει να ξεπερνάει τις 8-12 εβδομάδες, συμπεριλαμβανομένου και του χρόνου σταδιακής διακοπής της.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις δυνατόν να απαιτηθεί παράταση της αγωγής πέραν της μέγιστης συνιστώμενης διάρκειας. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να γίνει προηγουμένως επανέλεγχος της κατάστασης του ασθενούς από ειδικό γιατρό.

4.3 Αντενδείξεις

Βαριά μυασθένεια.

Υπερευαισθησία στις βενζοδιαδεπίνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια.

Σύνδρομο καθ'ύπνον αποφρακτικής άπνοιας.

Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χρήση βενζοδιαζεπινών, περιλαμβανομένης της λοραζεπάμης, μπορεί να προκαλέσει δυνητικά θανατηφόρα αναπνευστική καταστολή.

Κίνδυνος από την ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών

Η ταυτόχρονη χρήση Titus και οπιοειδών μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική καταστολή, αναπνευστική καταστολή, κόμα και θάνατο. Λόγω αυτών των κινδύνων, η ταυτόχρονη συνταγογράφηση κατασταλτικών φαρμάκων όπως βενζοδιαζεπινών ή συναφών φαρμάκων όπως το Titus με οπιοειδή θα πρέπει να προορίζεται για ασθενείς για τους οποίους δεν είναι δυνατές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Εάν ληφθεί απόφαση να συνταγογραφηθεί Titus ταυτόχρονα με οπιοειδή, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση, και η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι η βραχύτερη δυνατή (βλ. επίσης γενική σύσταση για τη δόση στην παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα αναπνευστικής καταστολής και καταστολής. Από αυτήν την άποψη, συνιστάται ιδιαίτερα να παρέχεται ενημέρωση στους ασθενείς και τους φροντιστές τους (κατά περίπτωση) ώστε να γνωρίζουν αυτά τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ανοχή

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση για λίγες εβδομάδες δυνατόν να εμφανισθεί μείωση της υπνωτικής δράσης των βενζοδιαζεπινών.

Εξάρτηση

Η χρήση βενζοδιαζεπινών, περιλαμβανομένης της λοραζεπάμης δυνατόν να δημιουργήσει σωματική και ψυχική εξάρτηση από αυτά τα φάρμακα.

Σοβαρές αναφυλακτοειδείς/αναφυλακτικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί με τη χρήση βενζοδιαζεπινών. Περιπτώσεις αγγειοοιδήματος της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα έχουν

αναφερθεί σε ασθενείς μετά τη λήψη της αρχικής ή των επόμενων δόσεων βενζοδιαζεπινών. Μερικοί ασθενείς που ελάμβαναν βενζοδιαζεπίνες είχαν πρόσθετα συμπτώματα όπως δύσπνοια, αίσθημα πνιγμονής ή ναυτία και έμετο. Μερικοί ασθενείς χρειάστηκαν ιατρική βοήθεια στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών. Αν το αγγειοίδημα αφορά τη γλώσσα, τη γλωττίδα ή το λάρυγγα, μπορεί να παρουσιαστεί απόφραξη των αεραγωγών η οποία να είναι και θανατηφόρος. Ασθενείς που παρουσιάζουν αγγειοίδημα μετά από θεραπεία με βενζοδιαζεπίνες δε θα πρέπει να ξαναλάβουν αυτό το φάρμακο.

Ο κίνδυνος εξάρτησης αυξάνει με τη δόση και τη διάρκεια της αγωγής και είναι επίσης μεγαλύτερος σε ασθενείς με ιστορικό αλκοολισμού ή εθισμού σε φαρμακευτικές ουσίες ή σε ασθενείς με σημαντικές διαταραχές προσωπικότητας. Η πιθανότητα εξάρτησης ελαττώνεται όταν η λοραζεπάμη χρησιμοποιείται στην κατάλληλη δοσολογία για βραχυχρόνια θεραπεία.

Γενικά, οι βενζοδιαζεπίνες πρέπει να χορηγούνται μόνο για σύντομα χρονικά διαστήματα (π.χ. 2-4 εβδομάδες). Η συνεχής, μακροχρόνια χρήση της λοραζεπάμης δεν συνιστάται.

Συμπτώματα στέρησης (π.χ. αϋπνία rebound) μπορεί να παρουσιαστούν μετά τη διακοπή της συνιστώμενης δοσολογίας ακόμη και μετά από μία μόνο εβδομάδα θεραπείας.

Πρέπει να αποφεύγεται η απότομη διακοπή της λοραζεπάμης και να ακολουθείται ένα σχήμα σταδιακής μείωσης της δοσολογίας μετά από παρατεταμένη θεραπεία.

Όταν αναπτυχθεί σωματική εξάρτηση η απότομη διακοπή της αγωγής μπορεί να συνοδεύεται από στερητικά συμπτώματα. Συμπτώματα που έχουν αναφερθεί μετά τη διακοπή βενζοδιαζεπινών περιλαμβάνουν: κεφαλαλγία, μυϊκό άλγος, υπερβολικό άγχος, ένταση, κατάθλιψη, αϋπνία, ανησυχία, σύγχυση, ευερεθιστότητα, εφίδρωση, φαινόμενα rebound, δυσφορία, ζάλη, αποπραγματοποίηση, αποπροσωποποίηση, υπερακοΐα, αιμωδία και παραισθησίες των άκρων, υπερευαισθησία στο φως και τον θόρυβο, υπερευαισθησία, μεταβολές στην αντίληψη, ακούσιες κινήσεις, ναυτία, έμετο, διάρροια, απώλεια όρεξης, ψευδαισθήσεις/παραλήρημα, επιληπτικούς σπασμούς, τρόμο, κοιλιακές κράμπες, μυαλγία, διέγερση, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, κρίσεις πανικού, ίλιγγο, υπεραντανακλαστικότητα, παροδική απώλεια μνήμης, και υπερθερμία. Οι σπασμοί/κρίσεις μπορεί να είναι συχνότεροι σε ασθενείς με προϋπάρχουσα επιληπτική νόσο ή σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα τα οποία ελαττώνουν τον ουδό εμφάνισης σπασμών όπως τα αντικαταθλιπτικά.

Η λοραζεπάμη μπορεί να οδηγήσει σε κατάχρηση, ειδικά σε ασθενείς με προηγούμενο κατάχρησης φαρμάκων και/ή αλκοόλης.

Υποτροπή άγχους : πρόκειται για παροδικό σύνδρομο όπου τα συμπτώματα τα οποία οδήγησαν στην αγωγή με βενζοδιαζεπίνες επανεμφανίζονται σε πιο έντονη μορφή, που είναι δυνατόν να παρουσιασθεί κατά την διακοπή της αγωγής. Μπορεί να συνοδεύεται και από άλλες αντιδράσεις όπως αλλοιώσεις της ψυχικής διάθεσης, άγχος ή διαταραχές του ύπνου και ανησυχία. Επειδή ο κίνδυνος του στερητικού φαινομένου ή του φαινομένου υποτροπής είναι μεγαλύτερος μετά την απότομη διακοπή αγωγής, συνιστάται η διακοπή να γίνεται σταδιακά.

Διάρκεια αγωγής

Η διάρκεια της αγωγής θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν βραχύτερη (βλ. παράγραφο 4.2) ανάλογα με την ένδειξη, αλλά δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 8-12 εβδομάδες για περιπτώσεις άγχους συμπεριλαμβανομένης και της διαδικασίας σταδιακής διακοπής της αγωγής.

Παράταση πέραν αυτού του χρονικού διαστήματος δεν επιτρέπεται χωρίς επανεκτίμηση της κατάστασης.

Θεωρείται απαραίτητο να ενημερωθεί ο ασθενής όταν αρχίσει την αγωγή ότι αυτή θα είναι περιορισμένης διάρκειας και να εξηγηθεί επακριβώς πως θα μειωθεί σταδιακά η δοσολογία. Ακόμη

είναι σημαντικό να είναι ενήμερος ο ασθενής για την πιθανότητα του φαινομένου υποτροπής (REBOUND), έτσι ώστε να ελαττωθεί το άγχος από αυτά τα συμπτώματα που είναι δυνατόν να εμφανισθούν, όταν διακοπεί το φάρμακο.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι στην περίπτωση των βενζοδιαζεπινών βραχείας δράσης, είναι δυνατόν να εμφανισθούν συμπτώματα στέρησης κατά τα μεταξύ των δόσεων διαστήματα, ιδιαίτερα όταν είναι μεγάλες.

Σε περίπτωση μετάταξης από τη λοραζεπάμη σε άλλες βενζοδιαζεπίνες βραχύτερης διάρκειας δράσης είναι δυνατόν να προκληθούν φαινόμενα στέρησης.

Αμνησία

Οι βενζοδιαζεπίνες είναι δυνατόν να προκαλέσουν προοδευτική αμνησία. Η κατάσταση αυτή παρουσιάζεται πιο συχνά μερικές ώρες μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου, γι' αυτό προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος πρέπει οι ασθενείς να είναι σε θέση να έχουν συνεχόμενο ύπνο 7-8 ωρών (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Ψυχιατρικές και «παράδοξες» αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί περιστασιακά παράδοξες αντιδράσεις με τη χρήση βενζοδιαζεπινών (βλ. παράγραφο 4.8) όπως ανησυχία, ταραχή, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, παραισθήσεις, μανία, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, ψυχωσικές διαταραχές, ανάρμοστη συμπεριφορά και άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμπεριφοράς.

Υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανισθούν οι αντιδράσεις αυτές σε παιδιά και υπερήλικες. Εφόσον παρουσιαστεί κάποια από αυτές, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Αντενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Σε παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών δεν θα πρέπει να χορηγείται χωρίς προσεκτική εκτίμηση της ανάγκης χορηγήσεως.

Η διάρκεια της αγωγής θα πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η λοραζεπάμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους λόγω του κινδύνου καταστολής ή/και μυοσκελετικής αδυναμίας που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο πτώσεων, με σοβαρές συνέπειες σε αυτόν τον πληθυσμό. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν μειωμένη δόση (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία).

Οι ηλικιωμένοι ή εξασθενημένοι ασθενείς μπορεί να είναι πιο ευάλωτοι στη δράση της λοραζεπάμης. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και η δοσολογία τους να ρυθμίζεται προσεκτικά ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενή (βλ. παράγραφο 4.2).

Η λοραζεπάμη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας (π.χ. χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, υπνική άπνοια). Μικρότερη δόση συνιστάται σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, λόγω του κινδύνου καταστολής της αναπνοής.

Οι βενζοδιαζεπίνες δεν συνιστώνται για την αρχική αντιμετώπιση ψυχωσικών νοσημάτων.

Προϋπάρχουσα κατάθλιψη μπορεί να επανεμφανισθεί ή να επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια χρήσης βενζοδιαζεπινών, περιλαμβανομένης και της λοραζεπάμης. Οι βενζοδιαζεπίνες δεν θα πρέπει να

χρησιμοποιούνται μόνες για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης ή του άγχους που συνοδεύεται από κατάθλιψη (μπορεί να επιφέρουν πράξεις αυτοκτονίας).

Οι βενζοδιαζεπίνες θα πρέπει να χορηγούνται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό αλκοολισμού ή εθισμού σε φαρμακευτικές ουσίες.

Χρειάζεται προσοχή στη θεραπεία ασθενών με γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Σε ασθενείς με γαστρεντερικές ή καρδιαγγειακές διαταραχές όπου συνυπάρχει το άγχος πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η λοραζεπάμη δεν φαίνεται να ωφελεί στη θεραπεία του γαστρεντερικού ή καρδιαγγειακού προβλήματος.

Έκδοχα

Το Titus περιέχει μονοϋδρική 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.

Περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν συνιστάται: Παράλληλη λήψη οινόπνευματος.

Η κατασταλτική δράση επιτείνεται όταν το φάρμακο χορηγείται μαζί με οινόπνευμα. Αυτό επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη: Συνδυασμός με κατασταλτικά του ΚΝΣ.

Οι βενζοδιαζεπίνες, συμπεριλαμβανομένης της λοραζεπάμης, προκαλούν αθροιστικές κατασταλτικές δράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), συμπεριλαμβανομένης αναπνευστικής καταστολής, σε περιπτώσεις συγχρόνης με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ όπως οπιοειδή, αλκοόλ, βαρβιτουρικά, αντιψυχωσικά (νευροληπτικά), κατασταλτικά/υπνωτικά, αγχολυτικά/ηρεμιστικά, αντικαταθλιπτικά, ναρκωτικά αναλγητικά, κατασταλτικά αντιϊσταμινικά, αντισπασμωδικά και αναισθητικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση κατασταλτικών φαρμάκων όπως βενζοδιαζεπινών ή συναφών φαρμάκων όπως το Titus με οπιοειδή αυξάνει τον κίνδυνο καταστολής, αναπνευστικής καταστολής, κώματος και θανάτου λόγω αθροιστικής κατασταλτικής δράσης στο ΚΝΣ. Η δοσολογία και η διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης θα πρέπει να περιορίζονται (βλ. παράγραφο 4.4).

Στην περίπτωση αναλγητικών ναρκωτικών μπορεί επίσης να παρουσιασθεί ενίσχυση της ευεξίας που μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ψυχικής εξάρτησης.

Φάρμακα που αναστέλλουν συγκεκριμένα ηπατικά ένζυμα (ιδιαίτερα το κυτόχρωμα P450) δυνατόν να επιτείνουν τη δραστηριότητα των βενζοδιαζεπινών. Σε μικρότερο βαθμό αυτό ισχύει επίσης και για τις βενζοδιαζεπίνες που μεταβολίζονται μόνον με σύζευξη.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερβολικής καταστολής και σημαντικής μείωσης των αναπνευστικών λειτουργιών όταν χορηγήθηκαν λοραζεπάμη και λοξαπίνη συγχρόνως.

Δεν έχει παρατηρηθεί επίδραση στις εργαστηριακές δοκιμασίες όταν λαμβάνεται λοραζεπάμη.

Η συγχορήγηση κλοζαπίνης και λοραζεπάμης μπορεί να προκαλέσει σημαντική υπνηλία, έντονη σιελόρροια και αταξία.

Η συγχορήγηση λοραζεπάμης με βαλπροϊκό μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και μειωμένη κάθαρση λοραζεπάμης. Η δοσολογία του Titus πρέπει να μειώνεται στο 50% περίπου κατά τη συγχορήγηση με βαλπροϊκό.

Η συγχορήγηση λοραζεπάμης με προβενεσίδη μπορεί να προκαλέσει ταχύτερη έναρξη ή πιο παρατεταμένη δράση της λοραζεπάμης λόγω της αύξησης του χρόνου ημίσειας ζωής και της μείωσης της ολικής κάθαρσης. Η δοσολογία του Titus πρέπει να μειώνεται κατά 50% περίπου κατά τη συγχορήγηση με προβενεσίδη.

Η χορήγηση θεοφυλλίνης ή αμινοφυλλίνης μπορεί να μειώσει την κατασταλτική δράση των βενζοδιαζεπινών περιλαμβανομένης της λοραζεπάμης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το Titus δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Από αρκετές μελέτες προκύπτουν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου συγγενών δυσπλασιών που σχετίζονται με τη χρήση βενζοδιαζεπινών κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Σε ανθρώπους, δείγματα αίματος από τον ομφάλιο λώρο, δείχνουν μεταφορά βενζοδιαζεπινών και των γλυκουρονιδικών μεταβολιτών τους στον πλακούντα.

Αν το φάρμακο συνταγογραφηθεί σε γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να προειδοποιείται ότι οφείλει να συμβουλευθεί τον ιατρό της σχετικά με τη διακοπή του φαρμάκου εφόσον σκοπεύει να καταστεί ή υπάρχει υποψία ότι είναι έγκυος. Εφόσον το φάρμακο χορηγηθεί εξαιτίας επιβεβλημένων ιατρικών λόγων, κατά την τελευταία φάση της κύησης ή κατά τη διάρκεια του τοκετού σε υψηλές δόσεις υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων στο νεογνό, τέτοιες όπως μειωμένη ενεργητικότητα, υποθερμία, υποτονία και μέτριας βαρύτητας καταστολή της αναπνοής, άπνοια, προβλήματα διατροφής και διαταραχή της μεταβολικής απόκρισης στο stress του ψύχους, λόγω της φαρμακολογικής δράσης του φαρμάκου.

Επιπλέον βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες οι οποίες ελάμβαναν βενζοδιαζεπίνες κατά το χρονικό διάστημα του τελευταίου τριμήνου της κύησης δυνατόν να εμφανίσουν φυσική εξάρτηση και μπορεί να υπάρξει κίνδυνος εμφάνισης στερητικών συμπτωμάτων κατά τη μετεμβρυϊκή περίοδο.

Θηλασμός

Η λοραζεπάμη έχει ανιχνευτεί στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

Ως εκ τούτου το Titus δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες κατά την γαλουχία εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος για τη γυναίκα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το βρέφος.

Έχει παρουσιαστεί υπνηλία και ανικανότητα θηλασμού σε νεογνά των οποίων οι μητέρες λάμβαναν βενζοδιαζεπίνες. Τα βρέφη που θηλάζουν πρέπει να παρακολουθούνται για φαρμακολογικές επιδράσεις (περιλαμβανομένων υπνηλίας και ευερεθιστότητας).

Παιδιατρική χρήση

Το Titus δεν ενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Όπως όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία δρουν στο ΚΝΣ, οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα έως ότου βεβαιωθούν ότι το Titus δεν τους προκαλεί υπνηλία ή ζάλη.

Καταστολή, αμνησία, ελαττωμένη συγκέντρωση και μειωμένη μυϊκή λειτουργία μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Αν η διάρκεια του ύπνου είναι ανεπαρκής, η πιθανότητα μειωμένης εγρήγορσης δυνατόν να αυξηθεί (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Υπνηλία, αίσθημα αιμωδίας, μειωμένη εγρήγορση, σύγχυση, κόπωση, κεφαλαλγία, ίλιγγος, μυϊκή αδυναμία, αταξία ή διπλωπία. Τα φαινόμενα αυτά εμφανίζονται κυρίως κατά την έναρξη της αγωγής και συνήθως εξαφανίζονται με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Ενίοτε αναφέρθηκαν και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως γαστρεντερικές διαταραχές, μεταβολές της γενετήσιας ορμής ή δερματικές αντιδράσεις.

Αμνησία

Κατά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων μπορεί να παρουσιασθεί προχωρητική αμνησία. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνει με μεγαλύτερες δοσολογίες. Τα φαινόμενα της αμνησίας μπορεί να συνοδεύονται με ανάρμοστη συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάθλιψη

Κατά τη χορήγηση βενζοδιαζεπινών είναι δυνατόν να εκδηλωθεί προϋπάρχουσα κατάθλιψη.

Εξάρτηση

Η χρήση (ακόμη και σε θεραπευτικές δόσεις) μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη σωματικής εξάρτησης: διακοπή της θεραπείας μπορεί να καταλήξει σε φαινόμενα στέρησης ή υποτροπής (βλ. παράγραφο 4.4). Μπορεί να παρουσιασθεί ψυχική εξάρτηση. Έχει αναφερθεί κατάχρηση βενζοδιαζεπινών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ και $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ και $< 1/1000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών, μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές $\geq 1/10$	Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$	Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				Θρομβοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αναφυλακτικές/ αναφυλακτοειδείς

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές ≥1/10	Συχνές ≥1/100 έως <1/10	Όχι συχνές ≥1/1.000 έως <1/100	Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
				αντιδράσεις
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος				Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				Υπονατριαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Σύγχυση, κατάθλιψη, εμφάνιση κατάθλιψης	Αλλαγές στη γενετήσια ορμή, μειωμένος οργασμός	Άρση αναστολής, ευφορία, ιδεασμός αυτοκτονίας/ απόπειρα αυτοκτονίας, παράδοξες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων άγχους, διέγερσης, εχθρότητας, επιθετικότητας, οργής, διαταραχών ύπνου/ αϋπνίας, σεξουαλικής διέγερσης, ψευδαισθήσεων
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Καταστολή, υπνηλία	Αταξία, ζάλη		Εξωπυραμιδικά συμπτώματα, τρόμος, δυσαρθρία/ συγκεχυμένη ομιλία, κεφαλαλγία, σπασμοί/επιληπτικές κρίσεις, αμνησία, κώμα, μειωμένη προσοχή/συγκέντρωση, διαταραχή της ισορροπίας
Οφθαλμικές διαταραχές				Οπτικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης διπλωπίας και θάμβους όρασης)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				Τίγγος
Αγγειακές διαταραχές				Υπόταση, ελάττωση της αρτηριακής πίεσης
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				Αναπνευστική καταστολή ^β , άπνοια, επιδείνωση της άπνοιας ύπνου, επιδείνωση αποφρακτικής πνευμονοπάθειας
Διαταραχές του γαστρεντερικού			Ναυτία	Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Ίκτερος

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές ≥1/10	Συχνές ≥1/100 έως <1/10	Όχι συχνές ≥1/1.000 έως <1/100	Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				Αγγειοοίδημα, αλλεργικού τύπου δερματικές αντιδράσεις, αλωπεκία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκή αδυναμία		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Ανικανότητα	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Εξασθένηση		Υποθερμία
Παρακλινικές εξετάσεις				Αύξηση χολερυθρίνης, αύξηση τρανσαμινασών ήπατος, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης

± Οι δράσεις των βενζοδιαζεπινών στο ΚΝΣ είναι δόσοεξαρτώμενες, με σοβαρότερη καταστολή του ΚΝΣ να εμφανίζεται με υψηλές δόσεις.

β Ο βαθμός της αναπνευστικής καταστολής με βενζοδιαζεπίνες είναι δόσοεξαρτώμενος, με σοβαρότερη καταστολή να εμφανίζεται με υψηλές δόσεις.

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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

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

Όπως ισχύει και με τις άλλες βενζοδιαζεπίνες η υπερδοσολογία δεν αποτελεί κίνδυνο για τη ζωή, εκτός και αν συνδυασθεί με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ (συμπεριλαμβανομένου και του οιοπνεύματος).

Κατά την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με κάποιο φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα να έχουν ληφθεί πολλαπλά φάρμακα.

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπερδοσολογία με λοραζεπάμη έχει παρουσιαστεί κυρίως σε συνδυασμό με αλκοόλη και/ή άλλα φάρμακα.

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα μπορεί να ποικίλουν σε ένταση και περιλαμβάνουν ζάλη, νοητική σύγχυση, λήθαργο, δυσαρθρία, αταξία, παράδοξες αντιδράσεις, καταστολή του ΚΝΣ, υποτονία, υπόταση, αναπνευστική καταστολή, καρδιαγγειακή καταστολή, κόμα, και θάνατο.

Αντιμετώπιση

Συνιστάται γενική υποστηρικτική και συμπτωματική αγωγή και παρακολούθηση των ζωτικών σημείων.

Για να αντιμετωπισθεί η υπερδοσολογία με από του στόματος λαμβανόμενες βενζοδιαζεπίνες, πρέπει να προκληθεί έμετος (εντός μιας ώρας) εφόσον ο ασθενής έχει τις αισθήσεις του ή πλύση στομάχου αφού έχουν προστατευθεί οι αναπνευστικές οδοί, αν ο ασθενής δεν έχει τις αισθήσεις του. Εφόσον υπάρχει κίνδυνος εισρόφησης δε συνιστάται η πρόκληση εμέτου. Αν δεν αναμένεται ωφέλεια από την κένωση του στομάχου χορηγείται ενεργοποιημένος άνθρακας για να ελαττωθεί η απορρόφηση. Θα πρέπει να υπάρχει ιδιαίτερη προσοχή για τις αναπνευστικές και καρδιαγγειακές λειτουργίες σε εντατική μονάδα.

Η υπόταση, αν εμφανιστεί, είναι δυνατόν να αντιμετωπισθεί με χορήγηση νοραδρεναλίνης.

Η φλουμαζενίλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντίδοτο.

Ο ανταγωνιστής βενζοδιαζεπίνης φλουμαζενίλη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς οι οποίοι έχουν εισαχθεί στο νοσοκομείο, σαν συμπληρωματική αγωγή και όχι σαν αντικατάσταση της συνήθους αγωγής υπερδοσολογίας με βενζοδιαζεπίνες. Ο ιατρός πρέπει να έχει επίγνωση του κινδύνου εμφάνισης σπασμών που σχετίζεται με θεραπεία με φλουμαζενίλη, ειδικά σε ασθενείς που έκαναν μακροχρόνια χρήση βενζοδιαζεπινών και σε υπερδοσολογία με κυκλικά αντικαταθλιπτικά.

Η χρησιμότητα της αιμοκάθαρσης για τη λοραζεπάμη δεν έχει επαρκώς τεκμηριωθεί.

Η διαλυτότητα της λοραζεπάμης είναι πτωχή. Αντίθετα, η διαλυτότητα του γλυκουρονιδίου της λοραζεπάμης, του ανενεργού μεταβολίτη, μπορεί να είναι πολύ μεγάλη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγωγα βενζοδιαζεπίνης, κωδικός ATC: N05BA06

Η λοραζεπάμη ανήκει στην κατηγορία των βενζοδιαζεπινών βραχείας διάρκειας δράσης. Έχει αγχολυτικές και κατασταλτικές ιδιότητες.

Η λοραζεπάμη είναι μια βενζοδιαζεπίνη η οποία αλληλεπιδρά με το σύμπλεγμα υποδοχέως γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA)- βενζοδιαζεπίνης και ενισχύει την πρόσδεση του GABA.

Οι φαρμακοδυναμικές συνέπειες των αγωνιστικών δράσεων των βενζοδιαζεπινών περιλαμβάνουν αγχολυτική δράση, υπνηλία, καθώς και μείωση της σπασμογόνου δραστηριότητας.

Η ένταση της φαρμακολογικής δράσης σχετίζεται άμεσα με το βαθμό της κατάληψης του υποδοχέα βενζοδιαζεπίνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η λοραζεπάμη όταν χορηγείται από το στόμα απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι μεγαλύτερη από 90% μετά από χορήγηση από του στόματος ή υπογλώσσια χορήγηση σε υγιείς εθελοντές.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρούνται περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση από του στόματος σε υγιείς εθελοντές.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 1,3 L/kg. Η αδέσμευτη λοραζεπάμη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ελεύθερα με παθητική διάχυση. Η λοραζεπάμη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 92% περίπου σε συγκέντρωση λοραζεπάμης 160 ng/ml.

Βιομετασχηματισμός

Η λοραζεπάμη συζεύγνυται ταχέως στην 3-υδροξυ ομάδα της, προς γλυκουρονίδιο λοραζεπάμης, έναν ανενεργό μεταβολίτη.

Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της μη συζευγμένης λοραζεπάμης στο πλάσμα είναι περίπου 12-16 ώρες.

Μετά τη χορήγηση μίας απλής δόσης από του στόματος 2 mg ¹⁴C -λοραζεπάμη σε 8 υγιείς εθελοντές, περίπου το 88% της χορηγούμενης δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και το 7% στα κόπρανα. Περίπου το 74% του γλυκουρονιδίου λοραζεπάμης ανακτήθηκε στα ούρα.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ανταποκρίνονται κανονικά σε χαμηλότερες δόσεις βενζοδιαζεπινών συγκριτικά με τους νεώτερους ασθενείς.

Τα επίπεδα στο πλάσμα είναι ανάλογα προς τη δόση που χορηγήθηκε.

Δεν παρατηρήθηκε μεγάλη συσσώρευση του φαρμάκου, μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων σε υγιή άτομα.

Η λοραζεπάμη δεν υδροξυλιώνεται σε σημαντικό ποσοστό ούτε αποτελεί υπόστρωμα για τα N-αποαλκυλιωτικά ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Η ηλικία δεν ασκεί κλινικά σημαντική επίδραση στην κινητική της λοραζεπάμης. Σε μία μελέτη αναφέρθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής κάθαρσης σε ηλικιωμένα άτομα, αλλά ο χρόνος ημιζωής δεν επηρεάστηκε σημαντικά.

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν αναφέρθηκε καμμία μεταβολή στην κάθαρση της λοραζεπάμης σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (ηπατίτιδα, αλκοολική κίρρωση).

Νεφρική ανεπάρκεια

Στις φαρμακοκινητικές μελέτες εφάπαξ δόσεων σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, κυμαινόμενη από ήπια εξασθένηση ως νεφρική ανεπάρκεια, δεν καταγράφηκαν σημαντικές μεταβολές στην απορρόφηση, κάθαρση ή απέκκριση της λοραζεπάμης. Η κάθαρση του αδρανούς γλυκουρονιδικού μεταβολίτη ήταν σημαντικά μειωμένη. Μειωμένη κάθαρση της λοραζεπάμης συνδεόμενη με παράταση του χρόνου ημιζωής αναφέρθηκε μετά από μέσης διάρκειας χορήγηση σε μελέτη 2 ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η αιμοκάθαρση δεν άσκησε κάποια σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της αμετάβλητης λοραζεπάμης, αλλά απομάκρυνε σημαντικά το ανενεργό γλυκουρονίδιο από το πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το γλυκουρονίδιο λοραζεπάμης, ο κυριότερος μεταβολίτης της λοραζεπάμης, δεν παρουσίασε δραστηριότητα στο ΚΝΣ σε πειραματόζωα.

Καρκινογένεση

Καμία ένδειξη καρκινογόνου δράσης δεν ανέκυψε σε αρουραίους ή ποντικούς κατά μία 18μηνη μελέτη με λοραζεπάμη από το στόμα.

Μεταλλαξιογένεση

Μία διερεύνηση της μεταλλαξιογόνου δράσης της λοραζεπάμης στη *Drosophila melanogaster* έδειξε ότι το φάρμακο αυτό δεν προκάλεσε μεταλλάξεις.

Επίδραση στη γονιμότητα

Μία μελέτη πριν από την εμφύτευση σε αρουραίους που έγινε με λοραζεπάμη από το στόμα σε δόση 20 mg/kg δεν έδειξε διαταραχή της γονιμότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δισκία 1 mg/tab: μονοϋδρική λακτόζη, άμυλο πατάτας, πολυβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο, άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο

Δισκία 2,5 mg/tab: μονοϋδρική λακτόζη, άμυλο πατάτας, πολυβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο, άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

ΠΡΟΣΟΧΗ

Χορηγείται με ειδική συνταγή του ν.3459/2006 περί ναρκωτικών, Πίνακας Δ.

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε PVC blister με φύλλο αλουμινίου.

Τα blisters περιέχονται σε κουτί από χαρτόνι.

Το Titus 1 mg/tab & 2,5 mg/tab είναι στρογγυλά λευκά και διατίθενται σε συσκευασίες των 20 και 30 δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HELP A.B.E.E.
ΒΑΛΛΑΩΡΙΤΟΥ 10
144 52 ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΣΗ
ΑΤΤΙΚΗ
Τηλ: 210.2815.353

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

Δισκία 1 mg: 6212/28-02-2012
Δισκία 2.5 mg: 13444/28-02-2012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

28-02-1980/22-04-2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

TITUS - οδηγίες από το THERAPIA.GR