

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лексотан 3 mg таблетки
Lexotan 3 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 3 mg бромазепам (*bromazepam*).
Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.
Розови, кръгли, плоски таблетки, с делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тревожност, напрегнатост и други соматични или психични оплаквания, свързани със синдрома на тревожност.

Като допълнително средство при лечение на тревожност или възбуда, свързани с психични нарушения като афективни разстройства и шизофрения.

Бензодиазепините са показани само за лечение на тежки, инвалидизиращи разстройства или в случаите, когато индивидът е подложен на изключителен дистрес.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Стандартна дозировка

Средна доза при амбулаторно лечение: 1,5 mg – 3 mg до три пъти дневно.

Тежки случаи, особено в болница: 6 mg - 12 mg, два до три пъти дневно.

Тези количества са общи препоръки и дозировката трябва да бъде определена индивидуално. Лечението на амбулаторните пациенти трябва да започне с ниски дози, като те постепенно се покачват до оптимално ниво. Продължителността на лечението трябва да бъде колкото е възможно по-кратка. Състоянието на пациента трябва да се подлага редовно на преоценка, като трябва да се оценява нуждата от продължаване на лечението особено когато пациентът няма симптоми. Общата продължителност на лечение обикновено не трябва да бъде повече от 8-12

седмици, включително процеса на намаляване на дозата. В някои случаи може да се наложи продължаване на терапията отвъд максималния период за лечение. В такъв случай това не трябва да става без преоценка на състоянието на болния след преглед от специалист.

Възрастни

Трябва да се прилага най-ниската доза, с която може да се контролират симптомите.

Лечението винаги трябва да се прекъсва постепенно. Пациентите, които са приемали бензодиазепини продължително време, може да имат нужда от по-дълъг период на намаляване на дозата. Може да бъде подходящо използването на специална помощ.

Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст изискват по-ниски дози поради индивидуалните вариации в чувствителността и фармакокинетиката. Дозите не трябва да надвишават половината от обичайно препоръчителната доза (вж. точка 5.2.).

Пациенти с чернодробно нарушение

Пациентите с увредена чернодробна функция изискват по-ниски дози поради индивидуалните вариации в чувствителността и фармакокинетиката.

При пациентите в старческа възраст и болните с увредена чернодробна функция е препоръчително да се преоценява лечението редовно и да се преустанови колкото е възможно по-рано.

Педиатрична популация

Обикновено Лексотан не е показан за приложение при деца, но въз основа на клиничния опит, съобщен в литературата, ако лекарят прецени, че е необходимо лечение с лекарствения продукт, дозата трябва да се адаптира към ниското телесно тегло (около 0,1 - 0,3 mg/kg телесно тегло). Лексотан не трябва да се прилага при деца под 2-годишна възраст поради липса на достатъчно клинични данни при тази популация пациенти.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, към бензодиазепини, при пациенти с тежка дихателна недостатъчност, тежка чернодробна недостатъчност (бензодиазепините не са показани за лечение на пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, тъй като те могат да предизвикат енцефалопатия), миастения гравис или при пациенти със синдром на сънна апнея.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Амнезия

Бензодиазепините може да индуцират антероградна амнезия. Състоянието настъпва най-често няколко часа след приема на продукта и поради това, за да намалят риска, пациентите трябва да си осигурят непрекъснат сън от няколко часа. Ефектите на амнезия може да са свързани с неадекватно поведение (вж. също 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Психични нарушения и парадоксални реакции

Известно е, че при употреба на бензодиазепини възникват реакции като безпокойство, ажитация, раздразнителност, агресивност, налудности, гняв, кошмари, халюцинации, психози,

неадекватно поведение и други нежелани поведенчески реакции. Ако това се случи, употребата на лекарствения продукт трябва да се прекрати.

По-вероятно е те да възникнат при деца и хора в старческа възраст.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка (вж. 4.2 Дозировка) и не трябва да надхвърля осем до дванадесет седмици, включително процеса с постепенното намаляване на дозата. Продължаване на приема след този период не трябва да се допуска без преценка на ситуацията.

Може да бъде от полза да се предупреди пациентът в началото на лечението, че то ще бъде с ограничена продължителност и да се обясни как точно дозата постепенно ще се намалява. Важно е освен това пациентът да знае за възможността от проява на rebound феномен, като по този начин ще се намали тревожността, ако се появят такива симптоми, докато лекарственият продукт се преустановява.

Когато се използват бензодиазепини с продължително действие, важно е да се предупреди, че не трябва да се преминава към бензодиазепин с краткотрайно действие, тъй като може да се развият симптоми на отнемане.

Едновременна употреба на алкохол/депресанти на ЦНС

Едновременната употреба на Лексотан с алкохол и/или депресанти на ЦНС трябва да се избягва. Такова едновременно приложение може да засили клиничните ефекти на Лексотан, което може да включва евентуално тежка седация, клинично значима респираторна и/или сърдечносъдова депресия (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

В началото на лечението пациентът трябва да се проверява редовно, за да се използва по-малката доза и/или честота на приложение, и да се предотврати предозиране, дължащо се на кумулиране.

Поносимост

След многократна употреба в продължение на няколко седмици може да се развие известна загуба на ефикасност по отношение на ефектите на бензодиазепините.

Специфични групи пациенти

Бензодиазепините не трябва да се дават на деца без внимателна преценка на необходимостта от това. Продължителността на лечението трябва да е минимална.

Пациентите в старческа възраст трябва да приемат намалена доза (вж. 4.2 Дозировка).

По-ниска доза се препоръчва също и при пациенти с хронична дихателна недостатъчност поради риск от респираторна депресия.

Бензодиазепините не са показани за лечение на пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, тъй като може да отключат енцефалопатия.

Бензодиазепините не се препоръчват за основно лечение на психотични заболявания.

Бензодиазепините не трябва да се прилагат самостоятелно за лечение на депресия или тревожност, свързана с депресия (при такива пациенти може да се отключат суицидни

намерения). Поради това, бромазепам трябва да се използва с повишено внимание и предписаното количество при пациенти с признаци и симптоми на депресивно разстройство или суицидни наклонности трябва да се ограничава.

Бензодиазепините трябва да се използват изключително внимателно при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Зависимост

Употребата на бензодиазепини може да доведе до развитие на физическа и психическа зависимост към тези продукти. Рискът от зависимост нараства с дозата и продължителността на лечението. Той е по-голям и при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства.

След като веднъж се е развила физическа зависимост, рязкото прекратяване на лечението ще се придружава със симптоми на отнемане. Те може да включват: главоболие, диария, мускулна болка, крайна тревожност, напрежение, безпокойство, объркване и раздразнителност. В тежки случаи може да се наблюдават следните симптоми: дереализация, деперсонализация, хиперакузис, изтръпване и мравучкане на крайниците, свръхчувствителност към светлина, шум и физически контакт, халюцинации или епилептични гърчове.

Rebound безсъние и тревожност: при прекратяване на лечението може да се наблюдава преходен синдром, при който симптомите, довели до лечението с бензодиазепин, се появяват отново в по-изразена форма. Той може да се придружава от други реакции, включващи промени в настроението, тревожност или нарушение на съня и безпокойство. Тъй като рискът от явления на отнемане/rebound явления е по-голям след внезапно прекъсване на лечението, препоръчва се дозата да се намалява постепенно.

Тъй като Лексотан съдържа лактоза монохидрат, пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия лекарство-лекарство (В/ЛЛ)

Бензодиазепините имат адитивен ефект, когато се прилагат едновременно с алкохол или други депресанти на ЦНС. Едновременният прием с алкохол не се препоръчва.

Бромазепам трябва да се използва внимателно, когато се комбинира с други депресанти на ЦНС. Едновременната употреба с антипсихотици (невролептици), анксиолитици/седативи, някои антидепресанти, опиоиди, антиконвулсанти, седативни H1-антихистамини може да доведе до засилване на централния депресивен ефект.

Необходимо е да се обърне специално внимание при лекарствата, потискащи дихателната функция, като например опиоиди (аналгетици, противокашлични средства, заместително лечение), особено при хора в старческа възраст.

Фармакокинетични взаимодействия лекарство-лекарство

Фармакокинетични взаимодействия могат да възникнат, когато бромазепам се прилага едновременно с лекарства, които инхибират чернодробните ензими CYP3A4 чрез увеличаване на плазмените нива на бромазепам.

Едновременното приложение на бромазепам със силни инхибитори на CYP3A4 (например, азолови антимикотични средства, протеазни инхибитори или някои макролиди) трябва да става внимателно, като се обмисли значително намаление на дозата.

При наркотичните аналгетици може да се наблюдава и засилване на еуфорията, което да доведе до увеличаване на психическата лекарствена зависимост.

Има възможност съединението, което инхибира ключови оксидативни чернодробни ензими, да повишава активността на бензодиазепините. Едновременното приложение на циметидин, мулти-CYP инхибитор, и вероятно на пропранолол, може да удължи елиминационния полуживот на бромазепам посредством значително намаление на клирънса (при циметидин: намаление с 50%). Комбинираното приложение с флувоксамин, инхибитор на CYP1A2, води до значимо повишение на експозицията на бромазепам (AUC, 2,4 пъти) и елиминационния полуживот (1,9 пъти).

Бромазепам не индуцира оксидативни чернодробни ензими в терапевтични дози.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Въпреки че не съществуват специфични клинични данни за бромазепам, голям обем данни, основаващи се на кохортни проучвания, показват, че експозицията на бензодиазепини през първия триместър не е свързана с увеличение на риска от голяма малформация. Някои ранни епидемиологични проучвания случай-контрол обаче установяват повишен риск от цепнатина на устната. Данните показват, че рискът от раждане на бебе с цепнатина на устната след експозиция на майката на бензодиазепини е по-малък от 2/1 000, в сравнение с очаквания процент на тези дефекти, който е приблизително 1/1 000 сред общата популация.

Лечението с бензодиазепини във високи дози по време на втория и/или третия триместър на бременността показва намаляване на активните движения на фетуса и вариабилност на феталния сърдечен ритъм.

Когато се налага лечение по медицински причини през последния триместър на бременността, дори и при ниски дози може да се наблюдава синдром на отпуснатото бебе, като аксиална хипотония, проблеми със сукането, които водят до слабо наддаване на тегло. Тези признаци са обратими, но може да продължат от 1 до 3 седмици в зависимост от полуживота на продукта. При високи дози може да се появят респираторна депресия или апнея и хипотермия при новороденото. Освен това, дори и да не се наблюдава синдром на отпуснатото бебе, няколко дни след раждането могат да настъпят симптоми на отнемане при новороденото със свръхвъзбудимост, безпокойство и тремор.

Като се вземат предвид тези данни, може да се обмисли употребата на бромазепам по време на бременност, ако се спазват стриктно терапевтичните показания и дозировката.

Ако е необходимо лечение с бромазепам през последния триместър на бременността, трябва да се избягват високи дози и трябва да се следи за появата на симптоми на отнемане и/или синдром на отпуснатото бебе при новороденото.

Тъй като бромазепам се екскретира в кърмата, кърменето не се препоръчва по време на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Седацията, амнезията, нарушената концентрация и влошената мускулна функция може да се отразят неблагоприятно на способността за шофиране или работа с машини. При сън с недостатъчна продължителност може да се повиши вероятността от нарушена бдителност (вж. също точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие). Този ефект се засилва, ако пациентът е консумирал алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Има съобщения за следните нежелани лекарствени реакции при лечение с бромазепам със следната честота:

Много чести: ³ 1/10;

Чести ³ 1/100 до <1/10;

Нечести ³ 1/1 000 до <1/100

Редки (³ 1/10 000 до <1/1 000)

Много редки (<1/10 000)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции
<i>Нарушения на имунната система</i>	
с неизвестна честота	Свърхчувствителност, анафилактичен шок, ангиоедем
<i>Психични нарушения</i>	
с неизвестна честота	Състояние на объркване*, емоционални нарушения*, нарушения на либидото, лекарствена зависимост**, лекарствена злоупотреба**, синдром на отнемане** Депресия Парадоксални реакции като безпокойство, ажитация, раздразнителност, агресивност, налудности, гняв, кошмари, халюцинации, психоза, необичайно поведение** Антероградна амнезия**, увреждане на паметта
<i>Нарушения на нервната система</i>	
с неизвестна честота	Сънливост*, главоболие*, замайване*, намалена бдителност*, атаксия*
<i>Нарушения на очите</i>	

с неизвестна честота	Диплопия *
<i>Сърдечни нарушения</i>	
с неизвестна честота	Сърдечна недостатъчност, включително сърдечен арест
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
с неизвестна честота	Респираторна депресия
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
с неизвестна честота	Гадене*, повръщане*, запек
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
с неизвестна честота	Обрив, сърбеж, уртикария
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
с неизвестна честота	Мускулна слабост*
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
с неизвестна честота	Задръжка на урина
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
с неизвестна честота	Умора*
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>	
с неизвестна честота	Падания, фрактури****

* Тези явления се наблюдават предимно в началото на лечението и обикновено изчезват при продължително приложение.

** Вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

**** Рискът от падания и фрактури е по-висок при лица, които едновременно приемат и седативи (а също и алкохолни напитки), както и при хора в старческа възраст.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Бензодиазепините обикновено предизвикват сънливост, атаксия, дизартрия и нистагъм. Предозирането с бромазепам рядко е животозастрашаващо, ако лекарството се приема самостоятелно, но може да доведе до неясен говор, арефлексия, апнея, хипотония, сърдечно-респираторна депресия и кома. Ако възникне кома, тя обикновено продължава няколко часа, но може да бъде протрахирана и циклична, особено при пациенти в старческа възраст. Ефектите на потискане на дишането при употреба на бензодиазепини са по-сериозни при пациенти с респираторно заболяване.

Бензодиазепините засилват ефектите на другите депресанти на централната нервна система, включително алкохол.

Лечение

Проследяване на жизнените показатели на пациента и започване на поддържащи мерки според клиничното състояние на пациента. По-специално, пациентите може да имат нужда от симптоматично лечение на кардио-респираторните ефекти или ефекти от страна на централната нервна система.

Чрез прилагане на подходящ метод, например лечение с активен въглен до 1-2 часа, трябва да се предотврати по-нататъшната абсорбция. При прилагане на активен въглен при сънливи пациенти защитата на дихателните пътища е задължителна. В случай на смесена интоксикация може да се има предвид стомашна промивка, но не като рутинна мярка.

При тежка депресия на ЦНС може да се има предвид употребата на флумазенил (Anexate), бензодиазепинов антагонист. Той трябва да се прилага само при строго проследяване на състоянието на пациента. Той има кратък полуживот (около час) и поради това пациентите, на които се прилага флумазенил, ще се нуждаят от наблюдение след отзвучаване на ефектите му. Приложението на флумазенил трябва да става изключително внимателно при лечение с лекарства, които намаляват гърчовия праг (например трициклични антидепресанти). Моля, направете справка с кратката характеристика на продукта на флумазенил (Anexate) за допълнителна информация относно правилната употреба на това лекарство.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Анксиолитици, АТС код: N05BA08.

Механизъм на действие

Централните действия на бензодиазепините се медиатират посредством засилване на ГАМК-ергичното невропредаване в инхибиторните синапси. При наличие на бензодиазепини

афинитетът на ГАМК рецептора за невротрансмитера се повишава посредством положително алостерично модулиране, водещо до повишено действие на освободената ГАМК върху постсинаптичния трансмембранен приток на хлоридни йони.

В ниски дози Лексотан селективно намалява напрежението и тревожността. Във високи дози проявява седативни и миорелаксиращи свойства.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бромазепам се абсорбира бързо и достига максимални плазмени концентрации до 2 часа след перорално приложение. Абсолютната бионаличност на таблетката бромазепам е 60%.

Храната може да намали бионаличността на бромазепам. При многократно приложение на бромазепам скоростта на абсорбция остава постоянна; наблюдават се предсказуеми концентрации в стационарно състояние и се потвърждава линейната кинетика на лекарството.

Разпределение

След абсорбция бромазепам бързо се разпределя в организма. Средно 70% от бромазепам се свързва посредством хидрофобно взаимодействие с плазмените протеини; протеините за свързване са албумин и α 1-кисел гликопротеин. Обемът на разпределение е около 50 литра.

Биотрансформация

Бромазепам се биотрансформира екстензивно в черния дроб. Не се образуват метаболити с полуживот по-продължителен от този на изходното лекарство. Количествено преобладават два метаболита: 3-хидроксибромазепам (по-слабо активен от бромазепам) и 2-(2-амино-5-бромо-3-хидроксибензоил) пиридин (неактивен).

Бромазепам се биотрансформира, поне частично, посредством цитохром P450 (CYP450). Не са идентифицирани обаче участващите специфични CYP изоензими. Въпреки това, наблюденията, че мощен инхибитор на CYP3A4 (итраконазол) и умерен инхибитор на CYP2C9 (флуконазол) не оказват ефект върху фармакокинетиката на бромазепам, показват, че тези изоензими не участват в значителна степен. Подчертаното взаимодействие с флувоксамин (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие – Фармакокинетични взаимодействия лекарство-лекарство) свидетелства за едновременно участие на CYP1A2.

Елиминиране

Бромазепам има елиминационен полуживот от около 20 часа и елиминационен клирънс от около 40 ml/min.

Биотрансформирането е ключовият път на елиминиране на лекарството. Отделянето в урината на интактен бромазепам е само 2% и на глюкуронови конюгати на 3-хидроксибромазепам и 2-(2-амино-5-бромо-3-хидроксибензоил) пиридин са съответно 27% и 40% от приложената доза.

Фармакокинетика при специални популации

Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст може да имат значимо по-високи максимални концентрации, по-малък обем на разпределение, повишена свободна фракция в серума, по-нисък клирънс и следователно удължен елиминационен полуживот. Това показва, че концентрациите на

бромазепам в стационарно състояние за всяко дадено дозиране ще бъдат средно почти два пъти по-високи при лица в старческа възраст в сравнение с по-млади индивиди (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенност

Проучванията за карциногенност, проведени върху плъхове, не показват данни за карциногенен потенциал на бромазепам.

Мутагенност

Бромазепам не е генотоксичен при изследвания *in vitro* и *in vivo*.

Репродуктивна токсичност

Ежедневно перорално третиране с бромазепам не е довело до ефект върху фертилитета и общата репродукция на плъхове.

Тератогенност

При приложение на бромазепам на бременни плъхове е наблюдавано увеличение на феталната смъртност, увеличение на честотата на мъртви раждания и намаление на преживяемостта на новородените. При проучвания на ембриотоксичността/тератогенността не е отбелязан тератогенен ефект в дози до 125 mg/kg дневно.

След перорално приложение на дози до 50 mg/kg дневно на бременни зайци е наблюдавано забавяне на наддаването на тегло на майките, намаление на феталното тегло и увеличение на честотата на резорбциите.

Хронична токсичност

По време на дългосрочните токсикологични проучвания не са наблюдавани отклонения от нормата с изключение на увеличение на теглото на черния дроб. Хистопатологичните изследвания показват централобуларна хепатоцелуларна хипертрофия, която се приема за проява на ензимна индукция от бромазепам. Нежеланите ефекти, наблюдавани след приложение на високи дози, са били лека до умерена седация, атаксия, изолирани кратки конвулсивни гърчове, отделни случаи на повишение на серумната алкална фосфатаза и гранично повишение на SGPT (ALT).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Еритрозин алуминиев лак (E127)
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/AL фолио. Една опаковка съдържа 30 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. „Бяло поле” № 16, София 1618, България.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Разрешение за употреба №: П-25213

Регистрационен №: 20030470

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 30.06.2003 г.

Дата на последно подновяване: 24.03.2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2015 г.

Lexotan е запазена търговска марка.