

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lexaurin 1,5 mg tablety

Lexaurin 3 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lexaurin 1,5 mg: Jedna tableta obsahuje bromazepamum 1,5 mg.

Lexaurin 3 mg: Jedna tableta obsahuje bromazepamum 3 mg.

Pomocné látky:

Lexaurin 1,5 mg: Jedna tableta obsahuje 133,17 mg monohydrátu laktózy.

Lexaurin 3 mg: Jedna tableta obsahuje 131,67 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Lexaurin 1,5 mg: kulaté bílé bikonvexní tablety, na jedné straně s půlicí rýhou.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Lexaurin 3 mg: kulaté růžové bikonvexní tablety, na jedné straně s půlicí rýhou.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lexaurin je indikován ke krátkodobé symptomatické léčbě závažných stavů úzkosti, včetně stavů úzkosti souvisejících s psychosomatickým, organickým nebo psychogenním onemocněním či poruchou. Přípravek Lexaurin je také indikován k adjuvantní terapii abstinenčních reakcí u alkoholizmu.

Přípravek Lexaurin je indikován pouze v případech, kdy jsou symptomy závažné, omezující nebo způsobují pacientovi nesnesitelné utrpení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Ambulantně léčení dospělí pacienti: 1,5-3 mg dvakrát až třikrát denně (což odpovídá maximální denní dávce 9 mg).

Hospitalizovaní dospělí pacienti: 6-12 mg dvakrát až třikrát denně (což odpovídá maximální denní dávce 36 mg). V některých případech může být nezbytné prodloužení nad rámec maximální doby léčby; v takovém případě by nemělo probíhat bez odborného přehodnocení stavu pacienta.

Dávkování je třeba stanovit individuálně. Léčba by měla být zahájena nejnižší doporučenou dávkou. Maximální dávka by neměla být překročena.

Délka léčby

Léčba by měla být co nejkratší. Stav pacienta je třeba pravidelně přehodnocovat a potřeba pokračování léčby by měla být pravidelně vyhodnocována, zejména v případě, že je pacient bez příznaků. Celková délka léčby by obecně neměla být delší než 8-12 týdnů včetně postupného vysazování při ukončení léčby.

Pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin nebo s respirační insuficiencí

U pacientů s chronickou respirační insuficiencí se doporučuje nižší dávka kvůli riziku respirační deprese, při těžké respirační insuficienci je bromazepam kontraindikován (viz bod 4.3).

U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin se doporučuje nižší dávka, u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je bromazepam kontraindikován (viz bod 4.3).

Starší pacienti

U starších a oslabených nemocných se podávají nižší dávky vzhledem k individuálnímu kolísání citlivosti a prodloužení poločasu eliminace; dávky by neměly překročit polovinu běžně doporučených dávek.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Lexaurin u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek se užívá před jídlem nebo při jídle, zapije se tekutinou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Bromazepam se nesmí podávat pacientům se známou přecitlivělostí na benzodiazepiny, těžkou dechovou nedostatečností, s těžkou poruchou funkce jater (benzodiazepiny nejsou indikovány k léčbě pacientů se závažnou poruchou funkce jater, protože mohou způsobit encefalopatii), s myasthenií gravis nebo se syndromem spánkové apnoe.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Amnézie

Benzodiazepiny mohou indukovat anterográdní amnézii. Tento stav se objevuje nejčastěji několik hodin po požití přípravku, a proto by se ke snížení rizika u pacientů mělo zajistit, že budou mít možnost nepřerušovaného spánku po dobu několika hodin. Amnestické účinky mohou být spojeny s nevhodným chováním (viz bod 4.8).

Psychiatrické a paradoxní reakce

Během užívání benzodiazepinů byly zaznamenány nežádoucí účinky jako neklid, agitovanost, podrážděnost, agresivita, falešné představy, hněv, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování a další poruchy chování. V těchto případech je vhodné vysazení léčivého přípravku. Pravděpodobněji se vyskytují u dětí a starších pacientů.

Délka léčby

Délka léčby by měla být co nejkratší (viz bod 4.2) a nesmí překročit 8 až 12 týdnů, včetně období snižování dávky. Případnému prodloužení doby léčby musí předcházet vyhodnocení současného stavu pacienta.

Pacienta je vhodné informovat již na začátku léčby o její omezené délce, a přesně vysvětlit, jak bude dávka postupně snižována. Dále je nutné pacienta informovat o možnosti vzniku rebound fenoménu a tím minimalizovat jeho obavy, pokud se během ukončování léčby tyto příznaky vyskytnou.

Při použití benzodiazepinů s dlouhým trváním účinku je nutné vyvarovat se výměny za

benzodiazepiny s krátkým trváním účinku, protože by se mohly vyskytnout příznaky z vysazení.

Současné užití alkoholu/látek tlumících CNS

Je třeba se vyhnout současnému užívání bromazepamu s alkoholem a/nebo s látkami tlumícími CNS. Takové souběžné užívání má potenciál ke zvýšení klinických účinků bromazepamu včetně případné závažné sedace, klinicky významné respirační a/nebo kardiovaskulární deprese (viz bod 4.5).

Pacient by měl být na začátku léčby pravidelně kontrolován, aby se minimalizovalo dávkování a/nebo frekvence podávání a aby se zabránilo předávkování v důsledku akumulace.

Riziko plynoucí ze současného užívání s opioidy

Současné užívání přípravku Lexaurin a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky jako přípravek Lexaurin, spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Lexaurin současně s opioidy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby (viz také obecné doporučení dávkování v bodě 4.2).

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Tolerance

Po opakovaném užívání benzodiazepinů po dobu několika týdnů může dojít k částečné ztrátě účinnosti.

Zvláštní skupiny pacientů

Benzodiazepiny se nemají podávat dětem bez pečlivého posouzení potřeby jejich podávání; délka léčby musí být omezena na minimum.

Starším pacientům by měly být podávány snížené dávky (viz bod 4.2).

Nižší dávka se doporučuje také u pacientů s chronickou respirační insuficiencí vzhledem k riziku respirační deprese.

Benzodiazepiny nejsou indikovány k léčbě pacientů se závažnou poruchou funkce jater, protože mohou urychlit encefalopatii.

Benzodiazepiny se nedoporučují k primární léčbě psychotických onemocnění.

K léčbě deprese nebo úzkosti doprovázené depresí nemají být samostatně předepsány benzodiazepiny (mohou u těchto pacientů urychlit sebevraždu). Proto musí být bromazepam užíván s opatrností, a rozsah předepisování u pacientů se známkami a příznaky depresivní poruchy nebo sebevražednými sklony by měl být omezený.

Zvláštní obezřetnosti je zapotřebí při používání benzodiazepinů u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu nebo léků (viz bod 4.5).

Závislost

Používání benzodiazepinů může vést ke vzniku fyzické a psychické závislosti k těmto přípravkům. Riziko závislosti se zvyšuje s dávkou a délkou léčby; může být také vyšší u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu či léků.

Při rozvoji fyzické závislosti by náhlé ukončení léčby mohlo být doprovázeno abstinencií příznaky. Ty mohou zahrnovat bolest hlavy, průjem, bolest svalů, extrémní úzkost, napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost. V závažných případech se mohou vyskytnout i následující příznaky: derealizace, depersonalizace, hyperakuze, znecitlivění a brnění končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty.

Rebound insomnie a úzkosti

Jedná se o přechodný syndrom po ukončení léčby, kdy se příznaky, kvůli kterým byla léčba benzodiazepiny zahájena, mohou objevit v závažnější podobě. Mohou být doprovázeny jinými reakcemi zahrnujícími změny nálad, úzkost nebo poruchy spánku a neklid. Protože riziko vzniku příznaků z vysazení/rebound fenoménu je vyšší po náhlém ukončení léčby, doporučuje se postupné snižování dávky.

Zvláštní upozornění k pomocným látkám

Přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamická interakce

Benzodiazepiny mají aditivní účinek, jsou-li užívány současně s alkoholem nebo dalšími látkami s tlumivým účinkem na CNS. Současné užívání alkoholu se nedoporučuje.

Bromazepam je nutné užívat s opatrností při kombinaci s jinými látkami tlumícími CNS. V případech souběžného podání s antipsychotiky (neuroleptiky), anxiolytiky/sedativy, některými antidepresivy, opioidy, antiepileptiky, sedativními H₁-antihistaminiky může dojít ke zvýšení centrálního depresivního účinku.

Zvláštní pozornost je nutné věnovat lékům s tlumivým účinkem na respirační funkci, jako jsou opioidy (analgetika, antitusika, substituční léčba), zvláště u starších pacientů.

Opioidy

Současné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky jako přípravek Lexaurin, spolu s opioidy zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Farmakokinetická interakce

Farmakokinetické interakce mohou vzniknout, pokud je bromazepam podáván současně s léky, které inhibují jaterního enzymu CYP3A4 zvyšují plazmatické hladiny bromazepamu.

Současné podávání bromazepamu se silnými inhibitory CYP3A4 (například azolová antimykotika, inhibitory proteázy nebo některá makrolidová antibiotika) by mělo být provedeno s opatrností a mělo by se zvážit podstatné snížení dávky. V případě opioidních analgetik může dojít i ke zvýšení euforie, což může vést ke zvýšení psychické závislosti na léku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

I když nejsou pro bromazepam k dispozici žádné specifické klinické údaje, rozsáhlé údaje z kohortových studií indikují, že expozice benzodiazepinu v prvním trimestru nemá za následek zvýšené riziko významných malformací. Nicméně z některých časných případových kontrolních epidemiologických studií vyplývá zvýšené riziko rozštěpů obličeje. Data ukázala, že riziko, že po maternální expozici benzodiazepinu bude mít dítě rozštěp obličeje, je menší než 2/1000 novorozenců ve srovnání s očekávanou mírou takových vad přibližně 1/1000 v obecné populaci.

Při podání benzodiazepinů ve vysokých dávkách během 2. a/nebo 3. trimestru těhotenství došlo ke snížení aktivních pohybů plodu a kolísání srdečního rytmu plodu.

Pokud je z klinických důvodů nutná léčba v posledním trimestru, je možné i při nízkých dávkách pozorovat „floppy infant syndrom“, jako je axiální hypotonie nebo potíže se sáním a špatným přibýváním tělesné hmotnosti. Tyto příznaky jsou reverzibilní, ale mohou trvat 1 až 3 týdny, v

závislosti na poločasu přípravku. Při vysokých dávkách se může u novorozenců objevit dechová deprese nebo apnoe a hypotermie. Navíc mohou být u novorozence několik dnů po narození pozorovány příznaky z vysazení doprovázené hyperexcitabilitou, agitovaností a třesem, i v případech, kdy „floppy infant syndrom“ nebyl pozorován.

Vezmeme-li v úvahu tyto údaje, může být užívání bromazepamu během těhotenství zváženo, pokud jsou přísně dodržovány léčebné indikace a dávkování.

Je-li podávání bromazepamu během poslední fáze těhotenství nutné, je potřeba se vyvarovat podání vysokých dávek, a u novorozence je nutné monitorovat abstinenční příznaky a/nebo „floppy infant syndrom“.

Kojení

Vzhledem k tomu, že bromazepam se vylučuje do mateřského mléka, kojení se během léčby nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být negativně ovlivněna sedací, amnézií, poruchou koncentrace a poruchou funkce svalů. V případě nedostatku spánku může být zvýšena pravděpodobnost zhoršení pozornosti (viz bod 4.5). Tento účinek se zvyšuje, pokud pacient užil alkohol.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které se mohou objevit během užívání bromazepamu, jsou seřazeny podle četnosti výskytu:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Není známo	Hypersenzitivita, anafylaktický šok, angioedém
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Není známo	Stav zmatenosti*, emoční poruchy*, poruchy libida, léková závislost**, zneužívání léků**, abstinenční syndrom** Deprese Paradoxní reakce jako je neklid, agitovanost, podrážděnost, agresivita, falešné představy, hněv, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování** Anterográdní amnézie**, poruchy paměti
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Není známo	Somnolence*, bolest hlavy*, závratě*, snížená bdělost*, ataxie*
<i>Poruchy oka</i>	
Není známo	Diplopie*
<i>Srdeční poruchy</i>	
Není známo	Srdeční selhání včetně srdeční zástavy
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Není známo	Respirační deprese
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Není známo	Nauzea*, zvracení*, zácpa
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Není známo	Vyrážka, pruritus, kopřivka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Není známo	Svalová slabost*
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Není známo	Retence moči
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Není známo	Únava*
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	
Není známo	Pády, fraktury***

* Tyto jevy se vyskytují především na začátku léčby a obvykle mizí při opakovaném podávání.

** Viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

*** Riziko pádů a fraktur se zvyšuje u těch, kteří současně užívají sedativa (včetně alkoholických nápojů), a u starších osob.

Pokud se nežádoucí účinky projeví v závažné míře, léčba by měla být ukončena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Benzodiazepiny obvykle způsobují ospalost, ataxii, dysartrii a nystagmus. Předávkování bromazepamem je zřídka život ohrožující, pokud je lék užit samostatně, ale může vést k nezřetelné řeči, areflexii, apnoe, hypotenzi, kardiopulmonální depresi a kómatu. Kóma, pokud k němu dojde, obvykle trvá několik hodin, ale může být i déletrvající a cyklické, zejména u starších pacientů. Tlumivé respirační účinky benzodiazepinů jsou závažnější u pacientů s respiračním onemocněním. Benzodiazepiny zvyšují účinky jiných látek tlumících centrální nervový systém, včetně alkoholu.

Léčba

Monitorování vitálních funkcí pacienta a zahájení podpůrných opatření je indikováno na základě klinického stavu pacienta. Pacienti mohou vyžadovat symptomatickou léčbu zejména kvůli kardiopulmonálním účinkům nebo účinkům na centrální nervový systém.

Další absorpci je třeba zabránit použitím vhodné metody, např. do 1-2 hodin léčbou aktivním uhlím. Pokud je použito aktivní uhlí, u utlumených pacientů je nezbytná ochrana dýchacích cest. V případě požití více léků může být zvažován výplach žaludku, ale není to rutinní opatření.

Je-li deprese CNS závažná, lze zvážit použití flumazenilu, antagonisty benzodiazepinu. Ten by měl být podáván pouze za přísně sledovaných podmínek. Má krátký poločas rozpadu (asi hodinu), proto pacienti, kterým je podáván flumazenil, vyžadují monitorování po odeznění jeho účinku. Flumazenil má být používán s extrémní opatrností při současném užívání léků, které snižují práh pro vznik záchvatů (např. tricyklická antidepresiva). Pro další informace o správném užívání tohoto léku viz informace pro předepisování flumazenilu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Anxiolytikum, benzodiazepinové deriváty, ATC kód: N05BA08

Bromazepam, stejně jako jiné benzodiazepiny, má vysokou afinitu k specifickým benzodiazepinovým receptorům v různých oblastech mozku. Usnadňuje inhibiční neurotransmiterové působení kyseliny gama-aminomáselné, které zprostředkovává jak pre-, tak i postsynaptickou inhibici v centrálním nervovém systému.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální koncentrace bromazepamu v krevní plazmě je dosaženo během 1 až 2 hodin po perorálním podání. Biologická dostupnost je 84 %.

Distribuce

V průměru 70% bromazepamu je vázáno na plazmatické proteiny. Během opakovaného dávkování je akumulace minimální. Rovnovážné koncentrace v krevní plazmě je obvykle dosaženo během 2 až 3 dnů.

Biotransformace

Bromazepam se metabolizuje v játrech. Z kvantitativního hlediska převládají dva metabolity: 3-hydroxy-bromazepam a 2-(2-amino-6-brom-3-hydroxybenzoyl)pyridin. Vylučují se močí hlavně v konjugované formě.

Eliminace

Poločas eliminace je 12 hodin (od 8 do 20 hodin), avšak může být u starších a u pacientů s poruchou renálních funkcí delší. Po přerušení léčby dochází k rychlé eliminaci.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U myši byla LD₅₀ po perorálním podání 2 000-3 200 mg/kg a 1 900-3 050 mg/kg u potkanů. Letální intraperitoneální dávka (LD₅₀) u myši byla 200 mg/kg. Bromazepam vykazoval po letálních dávkách u myši kardiotoxický účinek. U potkanů nedošlo k žádnému vlivu na fertilitu při dávkách do 40 mg/kg a bylo též zjištěno, že při podávání do 40 mg/kg bromazepam nemá žádné teratogenní účinky u potkanů a králíků. U králíků může dojít ke zvýšené mortalitě plodu po dávkách 10 a 40 mg/kg. Bromazepam vykazuje v Amesově zkoušce mutagenní účinky a je schopen indukovat chromozomální strukturální aberace při vysoce cytotoxických koncentracích v buňkách čínského křečka. Dlouhodobé studie pro určení kancerogenního potenciálu bromazepamu nebyly prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lexaurin 1,5 mg:

- monohydrát laktózy
- kukuřičný škrob
- povidon
- magnesium-stearát
- mastek

Lexaurin 3 mg:

- monohydrát laktózy
- kukuřičný škrob

- povidon
- magnesium-stearát
- mastek
- sodná sůl erythrozínu

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvý průhledný PVC/Al blistr, krabička

Velikost balení

Lexaurin 1,5 mg: 30 tablet

Lexaurin 3 mg: 30 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Lexaurin 1,5 mg: 70/010/84-A/C

Lexaurin 3 mg: 70/010/84-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 3. 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 7.1.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 6. 2018