

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRANXENE 20, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 20 mg

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka z proszkiem zawiera 20 mg dipotasu klorazepatu (*Dikalii clorazepas*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Neurologiczno-psychiatryczne stany nagłe, takie jak:

- napady lęku i niepokoju;
- napady pobudzenia ruchowego i agresji.

Zapobieganie i (lub) leczenie *delirium tremens* i innych objawów zespołu abstynencji w uzależnieniu alkoholowym.

Jako lek wspomagający w skurczach tonicznych w tężcu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ostre napady lęku i stany pobudzenia psychoruchowego lub agresji

20 - 200 mg na dobę domięśniowo lub dożylnie, po czym w razie potrzeby należy kontynuować podawanie produktu w postaci doustnej.

Objawy zespołu abstynencji w uzależnieniu alkoholowym

Od 50 do 100 mg na dobę, parenteralnie. Jeśli zachodzi potrzeba dalszego stosowania we wstrzyknięciach, po 2 - 3 dniach dawka powinna być obniżona o połowę; ewentualne dalsze stosowanie produktu można kontynuować w postaci doustnej.

Tężec

W przypadkach nie wymagających tracheotomii - 120 do 500 mg na dobę we wlewach dożylnych; w ciężkim tężcu, z oddychaniem wspomaganym - 500 do 2000 mg na dobę we wlewie dożylnym.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby
Dawkę należy zmniejszyć. Niekiedy wystarczy dawka o połowę mniejsza od średniej dawki.

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci jest przeciwwskazane.

Sposób podawania

Lek można podawać domięśniowo albo w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub w powolnym wlewie dożylnym.

Ze względu na ryzyko wystąpienia bezdechu przy szybkim wstrzyknięciu dożylnym, lek należy podawać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym, do dużej żyły (patrz punkt 4.8).

Przy podawaniu domięśniowym należy produkt leczniczy wstrzykiwać głęboko domięśniowo.

Placówka, w której podaje się lek, powinna dysponować wyposażeniem do prowadzenia intensywnej terapii oddechowej.

Należy unikać mieszania leków w tej samej strzykawce.

Należy stosować wyłącznie rozpuszczalnik dołączony w opakowaniu produktu leczniczego.

Czas trwania leczenia

Leczenie powinno trwać tak krótko, jak to możliwe. W razie zmiany produktu leczniczego na postać doustną, należy regularnie weryfikować obecność wskazań do jego stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Ciężka niewydolność oddechowa
- Zespół bezdechu sennego
- Ciężkie, ostre lub przewlekłe upośledzenie czynności wątroby (ryzyko wystąpienia encefalopatii)
- *Myasthenia gravis*,
- Stosowanie u dzieci jest przeciwwskazane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Tolerancja

Skuteczność benzodiazepin może zmieniać się podczas długotrwałego podawania leku, ze względu na możliwość wystąpienia zjawiska tolerancji.

Uzależnienie

Podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin, szczególnie podczas długotrwałego stosowania, może dojść do rozwoju uzależnienia fizycznego i psychicznego od tego produktu.

Rozwojowi uzależnienia mogą sprzyjać niektóre czynniki, takie jak:

- czas trwania leczenia;
- zastosowana dawka;
- uzależnienie od innych leków lub od alkoholu w wywiadzie.

Stan uzależnienia może pojawić się jako zaburzenie po odstawieniu leku.

Często występują następujące objawy: bezsenność, ból głowy, nasilony lęk, bóle mięśniowe, napięcie mięśni, drażliwość. Inne objawy występują rzadziej: pobudzenie lub nawet epizody splątania, nasiloną wrażliwość na różne bodźce (hałas, światło), depersonalizacja, utrata poczucia rzeczywistości, urojenia, drgawki.

Zaburzenia po odstawieniu leku mogą pojawić się po kilku dniach od przzerwania jego stosowania.

Stosowanie kilku benzodiazepin, niezależnie od wskazań do stosowania (łagodzenie lęku czy działanie nasenne), może zwiększać ryzyko rozwoju uzależnienia od leku.

Zjawisko „z odbicia”

W trakcie leczenia mogą wystąpić przejściowe zaburzenia w postaci nasilenia zaburzeń lękowych, które były wskazaniem do leczenia benzodiazepinami.

Niepamięć następcza

W ciągu kilku godzin po podaniu dawki leku może wystąpić niepamięć następcza. W szczególności może tak się zdarzyć, gdy lek zawierający benzodiazepinę jest stosowany przed udaniem się na spoczynek oraz gdy czas trwania snu jest krótki (wczesne przebudzenie spowodowane czynnikami zewnętrznymi). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niepamięci, zaleca się zapewnienie warunków do ciągłego, nieprzerwanego 7-8 godzinnego snu.

Reakcje psychiczne i paradoksalne

U niektórych osób benzodiazepiny i podobne leki mogą wywoływać reakcje paradoksalne, takie jak:

- nasilenie bezsenności, koszmary senne;
- niepokój, pobudzenie, nerwowość, drażliwość, ataki gniewu, uwidocznienie się zachowań agresywnych;
- urojenia, stan przypominający sen, omamy, objawy psychozy, nietypowe zachowania i inne zaburzenia zachowania.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem opioidów i benzodiazepin

Jednoczesne stosowanie benzodiazepin, w tym klorazepatu, z opioidami może powodować uspokojenie, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Ze względu na te zagrożenia, opioidy i benzodiazepiny można równocześnie przepisywać jedynie u pacjentów, u których alternatywne sposoby leczenia są niewystarczające.

Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu klorazepatu jednocześnie z opioidami, należy przepisywać leki w najmniejszej skutecznej dawce i na najkrótszy możliwy czas równoczesnego stosowania, oraz monitorować pacjentów pod kątem oznak i objawów depresji oddechowej oraz uspokojenia (patrz punkt 4.5).

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Próby samobójcze i depresja

Liczne badania epidemiologiczne wykazały zwiększoną częstość samobójstw oraz prób samobójczych u pacjentów z depresją lub bez, leczonych benzodiazepinami i innymi lekami nasennymi, w tym klorazepatem. Związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony.

Benzodiazepin i podobnych substancji nie należy stosować w monoterapii w leczeniu depresji lub lęku związanego z depresją, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko samobójstwa. Benzodiazepiny i podobne leki nie są podstawowymi produktami leczniczymi przeznaczonymi do leczenia chorób psychicznych.

Alkohol

Podczas leczenia klorazepatem nie zaleca się spożywania napojów alkoholowych.

Produkt leczniczy należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów z alkoholizmem lub innego rodzaju uzależnieniami.

Stosowanie u osób w wieku podeszłym

U pacjentów w podeszłym wieku może być konieczne dostosowanie dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej wrażliwi na wystąpienie działań niepożądanych, takich jak senność, zawroty głowy, osłabienie mięśni, które mogą prowadzić do upadków, a w konsekwencji do poważnych obrażeń (patrz punkt 4.8). Zaleca się zmniejszenie dawki leku.

Stosowanie u osób z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek może być konieczne dostosowanie dawki.

Stosowanie u osób z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby stosowanie benzodiazepin może powodować encefalopatię.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością oddechową

U pacjentów z niewydolnością oddechową należy brać pod uwagę działanie hamujące benzodiazepin na oddychanie. Lęk i pobudzenie mogą być objawami, które mogą oznaczać zaburzenia czynności układu oddechowego i mogą wymagać przeniesienia pacjenta do oddziału intensywnej terapii.

Przerwanie leczenia

Przerwanie leczenia może prowadzić do rozwoju objawów odstawienia.

Inne

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia depresji oddechowej, należy unikać jednoczesnego stosowania benzodiazepin i hydroksymaślanu sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania innych benzodiazepin stosowanych przeciwnie i nasennie.

Skojarzenia leków niewskazane

Alkohol

Po spożyciu alkoholu obserwuje się nasilenie działania sedatywnego benzodiazepin. Upośledzenie sprawności psychofizycznej może mieć wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy unikać spożywania napojów alkoholowych i produktów leczniczych zawierających alkohol.

Skojarzenia produktów leczniczych, które należy wziąć pod uwagę

Inne leki o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy

Pochodne morfiny w tym buprenorfina (leki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe i stosowane w innych terapiach), leki neuroleptyczne, barbiturany, leki przeciwlękowe z innych grup niż benzodiazepiny, niektóre leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym (antagoniści receptorów H₁), klonidyna i leki o podobnym działaniu.

Nasilenie hamującego działania na ośrodkowy układ nerwowy może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Opioidy

Jednoczesne stosowanie benzodiazepin i opioidów zwiększa ryzyko uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci z powodu nasilenia hamującego działania na ośrodkowy układ nerwowy. Dawka graniczna i czas trwania jednoczesnego stosowania benzodiazepin i opioidów, patrz punkt 4.4.

Ponadto dla pochodnych morfiny (leki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe i stosowane w innych terapiach), barbituranów występuje zwiększone ryzyko depresji ośrodka oddechowego, co może prowadzić do zgonu.

Cyzapryd

Przemijające zwiększenie uspokajającego działania benzodiazepin spowodowane zwiększonym ich wchłanianiem. Może to powodować zmniejszenie koncentracji i upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Klozapina

Podczas skojarzonego leczenia klozapiną i benzodiazepinami występuje zwiększone ryzyko zapaści z zatrzymaniem oddechu i (lub) serca.

Należy wziąć pod uwagę, że benzodiazepiny stosowane jednocześnie z lekami działającymi hamująco na płytkę nerwowo-mięśniową (kurara i jej pochodne, leki zmniejszające napięcie mięśni szkieletowych) wykazują addytywne działanie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne kilku leków z grupy benzodiazepin. W praktyce klinicznej sugerowano ryzyko wystąpienia wad rozwojowych po stosowaniu niektórych benzodiazepin, nie zostało to jednak potwierdzone w późniejszych badaniach epidemiologicznych.

Podawanie leku w dużych dawkach w ostatnim trymestrze ciąży lub podczas porodu może spowodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, hipotermię i zaburzenia oddychania u noworodka. Ponadto u niemowląt urodzonych przez kobiety stosujące pod koniec ciąży długotrwale benzodiazepiny mogą wystąpić objawy fizycznego uzależnienia.

Po kilku dniach lub tygodniach od urodzenia mogą wystąpić u noworodka objawy zaburzeń z odstawienia.

W związku z powyższymi danymi należy unikać stosowania leku w pierwszym trymestrze ciąży.

Należy unikać przepisywania leku w dużych dawkach w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Benzodiazepiny przenikają do mleka kobiecego. Nie należy karmić piersią w trakcie stosowania benzodiazepin.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy poinformować kierowców o możliwości wystąpienia senności, zmniejszonej zdolności do koncentracji lub uczucia oszołomienia, niepamięci, zaburzeń funkcjonowania mięśni.

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Tranxene z innymi lekami o działaniu sedatywnym. Trzeba uwzględniać stosowanie tych leków w razie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależy od indywidualnej wrażliwości pacjenta oraz podanej dawki dipotasu klorazepatu.

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia psychiczne			Drażliwość; Pobudzenie; Splątanie	Bradyfrenia; U określonych pacjentów (w szczególności u dzieci i osób w podeszłym wieku) mogą wystąpić reakcje paradoksalne (patrz także punkt 4.4); Agresja, halucynacje; Może wystąpić zespół z odbicia z bardziej nasilonym lękiem niż ten,

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
				który był wskazaniem do zastosowania leczenia.*
Zaburzenia układu nerwowego	Senność (szczególnie u osób w podeszłym wieku)	Zawroty głowy	Obniżone napięcie mięśniowe	Zaburzenia funkcji poznawczych, takie jak osłabienie pamięci (niepamięć następcza (patrz punkt 4.4), zaburzenia uwagi i zaburzenia mowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Grudkowo-plamkowe oraz swędzące wysypki skórne	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Osłabienie		Upadki (patrz punkt 4.4)

*Długotrwałe stosowanie (szczególnie w dużych dawkach) może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego i, po odstawieniu leczenia - do zespołu odstawienia (patrz punkt 4.4). Występuje on gwałtowniej w przypadku stosowania benzodiazepin o krótkim okresie półtrwania, niż po benzodiazepinach z długim okresem półtrwania (kilka dni)

Po podaniu benzodiazepin stwierdzano następujące dodatkowe działania niepożądane:
 stłumienie emocji, zmniejszona czujność,
 ból głowy,
 ataksja,
 podwójne widzenie,
 zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego,
 zmiany libido,
 amnezja, z którą może być związane nietypowe zachowanie,
 reakcje psychiczne i paradoksalne z niepokojem, urojeniami, napadami złości, koszmarami sennymi, psychozami, nietypowymi zachowaniami i innymi zaburzeniami zachowania.

Podczas stosowania benzodiazepin może ujawnić się wcześniej istniejąca, niezdiagnozowana depresja. Może wystąpić uzależnienie psychiczne. Odnotowano przypadki nadużywania benzodiazepin.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawem przedawkowania jest głównie głęboki sen, który może przejść w śpiączkę, w zależności od podanej dawki leku. W łagodnych przypadkach obserwuje się objawy, takie jak splątanie i letarg. W poważniejszych przypadkach występuje niezdolność ruchów, obniżenie napięcia mięśniowego, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i depresja oddechowa. W rzadkich przypadkach może dojść do zgonu.

Rokowanie jest korzystne, jeżeli pacjent nie otrzymał jednocześnie innych leków psychotropowych i jest odpowiednio leczony. Pacjent powinien być przyjęty na oddział intensywnej terapii, gdzie należy ze szczególną uwagą monitorować czynność układu oddechowego i sercowo-naczyniowego.

W rozpoznawaniu i (lub) leczeniu zamierzonego lub przypadkowego przedawkowania benzodiazepin może być przydatne podanie flumazenilu.

Działanie flumazenilu jako antagonisty benzodiazepin może prowadzić do wystąpienia zaburzeń neurologicznych (drgawek), szczególnie u pacjentów z padaczką.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki anksjolityczne, pochodne benzodiazepiny, kod ATC: N 05 BA 05

Dipotasu klorazepat należy do grupy 1-4 benzodiazepin. Wykazuje działanie farmakodynamiczne podobne do obserwowanego podczas stosowania innych leków z tej grupy, tj.:

- zmniejsza napięcie mięśni;
- łagodzi lęk;
- uspokaja;
- działa nasennie;
- działa przeciwdrgawkowo;
- wywołuje niepamięć następczą.

Działanie dipotasu klorazepatu wynika ze swoistego działania hamującego na receptory ośrodkowe, należące do receptorów makrocząsteczkowych GABA-OMEGA, nazywanych BZD1 i BZD2. Dipotasu klorazepat moduluje otwieranie kanału zależnego od jonów chlorkowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Po wstrzyknięciu domięśniowym 50 mg dipotasu klorazepatu, stężenia maksymalne leku oraz jego metabolitu, desmetylodiazepamu, w osoczu występują po 30 minutach do 1 godziny. Po podaniu leku w tej samej dawce dożylnie, odpowiednie stężenia maksymalne występują znacznie wcześniej.

Objętość dystrybucji desmetylodiazepamu wynosi około 1 l/kg.

Lek w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (ponad 97%).

Ze względu na stopień przekształceń metabolicznych oraz występowanie tachyfilaksji nie określono związku pomiędzy stężeniem leków z tej grupy, a siłą ich działania.

Benzodiazepiny przechodzą przez barierę krew-mózg oraz przez łożysko. Są one wydzielane z mlekiem kobiecym.

Metabolizm i eliminacja

Głównym metabolitem dipotasu klorazepatu jest desmetylodiazepam. Metabolit ten jest czynny farmakodynamicznie. Jego okres półtrwania jest dłuższy od okresu półtrwania substancji macierzystej (30 – 150 godzin).

W następstwie hydroksylacji desmetylodiazepamu powstaje inny czynny metabolit, oksazepam.

Inaktywacja zachodzi w procesie sprzęgania z kwasem glukuronowym. Powstają substancje rozpuszczalne w wodzie, wydalone z moczem.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w wieku podeszłym:

Występuje zmniejszenie metabolizmu w wątrobie i klirensu całkowitego. Stężenia leku w osoczu w stanie równowagi są zwiększone, podobnie jak frakcja niezwiązana z białkami osocza i okres półtrwania leku.

Z wspomnianych przyczyn należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego, przynajmniej w pierwszej fazie leczenia.

Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby:

Obserwuje się wydłużenie okresu półtrwania i zmniejszenie całkowitego klirensu leku w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dodatkowych danych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Mannitol

Potasu węglan

Rozpuszczalnik

Potasu diwodorofosforan

Potasu wodorofosforan

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3 Okres ważności

3 lata. Po otwarciu zużyć natychmiast.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z proszkiem z brązowego szkła z korkiem i kapslem oraz ampułki z rozpuszczalnikiem z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

5 fiolek z proszkiem + 5 ampulek z rozpuszczalnikiem 2 ml

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis France
82, Avenue Raspail
Gentilly, 94250
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3759

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.12.2000r.
Data przedłużenia pozwolenia: 22.04.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2018