

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRANXENE, 5 mg, kapsułki
TRANXENE, 10 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka zawiera 5 mg klorazepatu soli dwupotasowej (*Dikalii clorazepas*).
1 kapsułka zawiera 10 mg klorazepatu soli dwupotasowej (*Dikalii clorazepas*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka.

Kapsułka 5 mg jest nieprzezroczysta, z jasnoróżowym wieczkiem oraz białym korpusem, o gładkiej, lśniącej powierzchni, zawiera jednorodny proszek w kolorze białym lub żółtawym.

Kapsułka 10 mg jest nieprzezroczysta, z jasnoróżowym wieczkiem oraz korpusem, o gładkiej, lśniącej powierzchni, zawiera jednorodny proszek w kolorze białym lub żółtawym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Krótkotrwałe stany lęku i niepokoju, zwłaszcza doraźnie wspomagająco w przebiegu nerwicy,
- Zespół abstynencji w uzależnieniu alkoholowym (majaczenie alkoholowe, stany predeliryjne).

Leczenie farmakologiczne jest wskazane tylko w sytuacjach, w których objawy są nasilone, zaburzają prawidłowe funkcjonowanie lub są uciążliwe dla pacjenta.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać od dawki początkowej, stopniowo zwiększając dawkę, w celu uniknięcia wystąpienia działań niepożądanych. Nie należy przekraczać dawki maksymalnej 30 mg na dobę. Czas leczenia powinien być możliwie najkrótszy i nie powinien przekraczać 8 do 12 tygodni, włączając w to okres zmniejszania dawki. Podczas leczenia należy regularnie monitorować pacjenta w celu ewentualnego zmniejszenia dawki lub częstości podawania leku. Ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawienia, lek należy odstawiać ostrożnie, stopniowo zmniejszając dawkę dobową.

Dawkowanie

Dorośli

dawka terapeutyczna: od 5 do 30 mg na dobę.

Leczenie zaleca się rozpoczynać od dawki 5 mg na dobę.

Dawkę dobową można przyjmować jeden raz na dobę, wieczorem.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Tranxene w dawce 10 mg jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych.

Produkt leczniczy Tranxene w dawce 5 mg:

Dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży w leczeniu lęku są ograniczone, dlatego nie zaleca się stosowania w tej grupie wiekowej.

Tylko w wyjątkowych przypadkach, uzasadnionych przez lekarza specjalistę, stosowanie u dzieci w wieku powyżej 9 lat: w dawce 0,5 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych.

Pacjenci w wieku podeszłym

U pacjentów w wieku podeszłym należy zmniejszyć dawkę o 50%; leczenie powinno trwać jak najkrócej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę leku należy zmniejszyć o 50%.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Tranxene należy stosować bardzo ostrożnie; u pacjentów z niewydolnością wątroby może wystąpić encefalopatia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na klorazepat, inne benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ciężka niewydolność oddechowa
- Zespół bezdechu sennego
- *Myasthenia gravis*
- Ciężka niewydolność wątroby
- Dzieci:
 - kapsułki 5 mg nie powinny być stosowane u dzieci w wieku poniżej 9 lat
 - kapsułki 10 mg nie są odpowiednie do stosowania u dzieci

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Uzależnienie

Każde leczenie benzodiazepinami może prowadzić do rozwoju psychicznego i fizycznego uzależnienia. Czynniki predysponujące do rozwoju uzależnienia to: czas trwania leczenia, dawka leku, jednoczesne stosowanie innych leków: psychotropowych, leków przeciwłękowych lub leków nasennych, jednoczesne spożywanie alkoholu, uzależnienie od innych leków lub innych substancji w wywiadzie.

W takich przypadkach po zakończeniu leczenia mogą wystąpić objawy odstawienia: bezsenność, bóle głowy, nasilony lęk, bóle mięśniowe, zwiększone napięcie mięśni, bardzo rzadko - drażliwość, pobudzenie i nawet stan splątania. W wyjątkowych przypadkach obserwowano drżenia, omamy i drgawki.

Należy na początku leczenia poinformować pacjenta, że czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy i nie przekraczać 4 do 12 tygodni, a także opisać dokładnie sposób zakończenia terapii, polegający na stopniowym zmniejszaniu dawki leku (od kilku dni do kilku tygodni).

Tolerancja

Podczas długotrwałego stosowania może wystąpić tolerancja na lek.

Niepamięć następca

Podczas stosowania leku może wystąpić niepamięć następca, zwłaszcza po zażyciu benzodiazepin bezpośrednio przed pójściem spać i w przypadku krótkiego czasu trwania snu (wczesne przebudzenia

spowodowane czynnikami zewnętrznymi). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niepamięci, zaleca się zapewnienie warunków do ciągłego, nieprzerwanego 7-8 godzinnego snu.

Reakcje psychiczne i paradoksalne

W trakcie stosowania benzodiazepin mogą wystąpić: niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, gniew, koszmary senne, omamy, psychozy, nietypowe zachowanie się i inne zaburzenia zachowania. Objawy te częściej występują u dzieci i osób w wieku podeszłym. Jeśli wystąpią powyższe objawy, należy przerwać dalsze stosowanie leku.

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).

Benzodiazepin działających przeciwlękowo nie należy stosować w leczeniu depresji i zaburzeń psychicznych (patrz: Środki ostrożności dotyczące stosowania).

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 nie należy stosować w monoterapii u pacjentów z depresją lub zaburzeniami lękowymi związanymi z depresją (mogą nasilać skłonności samobójcze).

Alkohol

Podczas leczenia klorazepatem nie zaleca się spożywania napojów alkoholowych.

Benzodiazepiny należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu i innych leków (w tym narkotyków) w wywiadzie, ponieważ są oni w grupie ryzyka wystąpienia uzależnienia fizycznego i psychicznego.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu u dzieci patrz punkty 4.2 i 4.3.

Stosowanie u osób w wieku podeszłym

U pacjentów w podeszłym wieku może być konieczne dostosowanie dawki leku (patrz punkt 4.2).

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 spowodować wystąpienie encefalopatii.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością oddechową

U pacjentów z niewydolnością oddechową należy stosować ostrożnie ze względu na działanie hamujące benzodiazepin na czynność oddechową (nasilenie niedotlenienia może być przyczyną wystąpienia lęku oraz wymagać przyjęcia pacjenta do oddziału intensywnej terapii).

Zakończenie leczenia

Nagłe zakończenie leczenia klorazepatem może prowadzić do wystąpienia objawów odstawienia, zwłaszcza w przypadku długotrwałego leczenia, jak również podejrzenia uzależnienia od leku. Należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia takich objawów i zalecić stopniowe odstawianie leczenia ze zmniejszaniem dawki leku przez kilka tygodni.

Jednoczesne stosowanie kilku benzodiazepin nie jest korzystne i może zwiększać ryzyko wystąpienia uzależnienia, zarówno jeśli wskazaniem do podawania leku jest jego działanie przeciwlękowe, jak i nasenne.

Benzodiazepin nie zaleca się stosować u pacjentów z psychozami.

Inne

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

Skojarzenia leków niezalecane

Alkohol

Podczas leczenia należy unikać spożywania alkoholu i zażywania leków zawierających alkohol. Alkohol nasila działanie uspokajające benzodiazepin. Może to powodować zmniejszenie koncentracji i upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

Skojarzenia produktów leczniczych, które należy wziąć pod uwagę

Inne leki działające hamująco 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 obsługi 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.

Cyzapryd

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

Klozapina

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

Dane dotyczące stosowania klorazepatu u kobiet w ciąży są ograniczone. Niemniej jednak duża liczba danych zebranych z badań kohortowych nie wykazała dowodów na występowanie wad rozwojowych po ekspozycji na benzodiazepiny w pierwszym trymestrze ciąży, chociaż w niektórych epidemiologicznych badaniach kontrolnych stwierdzano przypadki rozszczepu warg i podniebienia.

Klorazepat nie jest zalecany do stosowania w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Jeśli klorazepat jest przepisywany kobiecie w wieku rozrodczym, należy ją ostrzec, aby skontaktowała się z lekarzem prowadzącym w celu odstawienia produktu w przypadku planowania ciąży lub podejrzenia, że jest w ciąży.

Opisano przypadki ograniczonego ruchu płodu po podaniu benzodiazepin w drugim i/lub trzecim trymestrze ciąży.

Jeśli z ważnych powodów medycznych klorazepat jest podawany w dużych dawkach podczas ostatnich trzech miesięcy ciąży lub podczas porodu, u noworodka może wystąpić sedacja, depresja oddechowa, hipotonia, hipotermia i trudności z karmieniem noworodka (tak zwany „zespół wiotkiego dziecka”).

Ponadto u niemowląt urodzonych przez kobiety, które pod koniec ciąży długotrwale przyjmowały benzodiazepiny mogą wystąpić objawy fizycznego uzależnienia, a w okresie poporodowym może wystąpić zespół odstawienia. Zaleca się odpowiednie monitorowanie noworodka w okresie poporodowym.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych może być ograniczona podczas stosowania klorazepatu z powodu zaburzenia zdolności koncentracji, senności, niepamięci, zaburzenia funkcjonowania mięśni. Jednoczesne stosowanie innych leków może nasilać uspokajające działanie klorazepatu (patrz punkt 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależy od indywidualnej wrażliwości pacjenta oraz podanej dawki 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 nieznana (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, 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 następca (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		Oslabienie		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 zastosowania 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 z 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. Możliwe jest 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,
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

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

4.9 Przedawkowanie

Głównym objawem ciężkiego przedawkowania leku jest głęboki sen, który w zależności od zażytej dawki leku, może przejść w śpiączkę.

Rokowanie jest korzystne, jeżeli pacjent nie zażył jednocześnie innych leków psychotropowych i otrzymuje odpowiednie leczenie.

Pacjent powinien być przyjęty na oddział intensywnej terapii, gdzie należy ze szczególną uwagą monitorować czynność układu oddechowego i sercowo-naczyniowego. Rokowanie jest dobre.

W przedawkowaniu ostrym (od przyjęcia leku nie minęła godzina), jeśli pacjent jest przytomny, należy sprowokować wymioty, a jeśli jest nieprzytomny - wykonać płukanie żołądka, pamiętając o zabezpieczeniu górnych dróg oddechowych. Po upływie godziny od przedawkowania można podać węgiel aktywny, w celu zmniejszenia wchłaniania leku z przewodu pokarmowego.

W przypadku niewielkiego przedawkowania występują: senność, splątanie, letarg; w cięższym przedawkowaniu: ataksja, hipotonia mięśniowa, niedociśnienie, depresja oddechowa, rzadko śpiączka i bardzo rzadko zgon.

Podanie flumazenilu może być przydatne w rozpoznaniu i (lub) leczeniu celowego lub przypadkowego przedawkowania benzodiazepin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Klorazepat należy do grupy pochodnych 1,4 benzodiazepiny. Wykazuje działanie przeciwlękowe, zmniejszające napięcie mięśni szkieletowych, uspokajające, nasenne, przeciwdrgawkowe.

Klorazepat jest swoistym agonistą receptorów należących do GABA-omega kompleksu, zwanego również BZ₁ i BZ₂, który reguluje otwarcie kanału chlorkowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Po doustnym podaniu około 80% klorazepatu ulega w żołądku dekarboksylacji do desmetylodiazepamu, którego maksymalne stężenie w osoczu występuje po 1 godzinie.

Objętość dystrybucji desmetylodiazepamu wynosi około 1l/kg.

Z białkami krwi wiąże się w około 97%.

Nie ustalono związku między stężeniem we krwi a skutecznością dla tej grupy produktów leczniczych ze względu na ich intensywny metabolizm i z powodu rozwoju tolerancji.

Benzodiazepiny przechodzą przez barierę krew-mózg, przenikają przez łożysko i do mleka kobiecego.

Metabolizm i eliminacja

Głównym metabolitem klorazepatu jest desmetylodiazepam, który jest aktywny; jego okres półtrwania jest dłuższy niż substancji macierzystej (30 do 150 godzin).

Innym aktywnym metabolitem jest oksazepam.

Lek i jego metabolity jest wydzielany w moczu.

Szczególne populacje pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku zmniejsza się metabolizm leku w wątrobie; stężenie leku we krwi w stanie stacjonarnym ulega zwiększeniu i wydłuża się okres półtrwania leku. U pacjentów w podeszłym wieku należy zmniejszyć dawkę leku.

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby okres półtrwania ulega wydłużeniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dodatkowych danych

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Potasu węglan

Talk

Skład otoczki:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek

Erytrozyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 kapsułek

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

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

Tranxene, 5 mg - R/0319

Tranxene, 10 mg – R/0320

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 kwietnia 1993

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01/2020