

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lexotan, 3 mg, tabletki

Lexotan, 6 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lexotan, 3 mg, tabletki

1 tabletki zawiera 3 mg bromazepamu (*Bromazepamum*).

Lexotan, 6 mg, tabletki

1 tabletki zawiera 6 mg bromazepamu (*Bromazepamum*).

Tabletki zawierają laktozę jednowodną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wymagające leczenia farmakologicznego:

- zaburzenia lękowe uogólnione;
- dysfunkcje autonomiczne występujące pod postacią somatyczną, m.in. z objawami skórnymi, ze strony układu pokarmowego, ze strony układu krążenia, układu moczowo-płciowego;
- stany lękowe występujące w przebiegu przewlekłych chorób organicznych ośrodkowego układu nerwowego;
- zaburzenia stresowe pourazowe, z objawami lęku;
- zaburzenia adaptacyjne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie standardowe

Średnie dawki dla pacjentów leczonych ambulatoryjnie: 1,5 mg do 3 mg do trzech razy na dobę.

Ciężkie przypadki, zwłaszcza w leczeniu szpitalnym: 6 mg do 12 mg dwa lub trzy razy na dobę.

W celu zastosowania zalecanego dawkowania dostępne są różne moce tego produktu leczniczego (tabletki zawierające 3 mg lub 6 mg bromazepamu).

Podane dawkowanie należy traktować jako ogólne wytyczne i dobierać dawkę indywidualnie dla danego pacjenta. Ambulatoryjne leczenie pacjentów należy rozpoczynać od podawania małych dawek, dawki należy stopniowo zwiększać do optymalnej wielkości.

Czas trwania leczenia

Leczenie powinno trwać tak krótko jak to tylko możliwe. Pacjent powinien zgłaszać się do lekarza regularnie, w celu oceny konieczności dalszego podawania produktu leczniczego, szczególnie w sytuacjach, w których nie obserwuje się objawów choroby. Całkowity czas leczenia nie powinien wynosić więcej niż 8-12 tygodni, wliczając w to okres stopniowego odstawiania produktu leczniczego.

W niektórych przypadkach leczenie może trwać dłużej, pod warunkiem przeprowadzenia specjalistycznej oceny stanu pacjenta.

Należy regularnie monitorować stan pacjenta na początku leczenia w celu dobrania minimalnej skutecznej dawki i(lub) ustalenia częstości podawania produktu leczniczego oraz aby zapobiec przedawkowaniu, wynikającemu z kumulacji produktu leczniczego.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2) wymagają stosowania mniejszych dawek ze względu na potencjalnie większą wrażliwość na produkt leczniczy i zmiany w jego farmakokinetyce.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby nie powinni być leczeni produktem Lexotan w postaci tabletek (patrz punkt 4.3). Pacjentom z niewydolnością wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym należy podawać najniższą możliwą dawkę.

Dzieci

Produktu leczniczego Lexotan nie stosuje się u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Lexotan jest przeciwwskazane u pacjentów z:

- wcześniej stwierdzoną nadwrażliwością na benzodiazepiny lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciężką niewydolnością oddechową,
- ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ benzodiazepiny mogą przyspieszyć wystąpienie encefalopatii wątrobowej,
- miastenią,
- zespołem bezdechu sennego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niepamięć

Benzodiazepiny mogą wywoływać niepamięć następczą. Stan ten występuje najczęściej kilka godzin po przyjęciu produktu i dlatego w celu zmniejszenia ryzyka pacjenci powinni upewnić się, że będą mogli pozwolić sobie na niezakłócony sen, trwający kilka godzin. Efekt amnestyczny może wiązać się z nietypowym zachowaniem (patrz także punkt 4.8).

Reakcje psychiczne i paradoksalne

Podczas stosowania benzodiazepin mogą wystąpić reakcje paradoksalne takie jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, lęk, urojenia, złość, koszmary senne, omamy, psychozy, nietypowe zachowania i inne niepożądane efekty behawioralne. Jeśli takie objawy wystąpią, produkt leczniczy należy odstawić.

Wyżej wymienione objawy mogą z większym prawdopodobieństwem wystąpić u dzieci i u osób w podeszłym wieku.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz punkt 4.2) i nie przekraczać ośmiu do dwunastu tygodni, wliczając w to okres stopniowego odstawiania produktu leczniczego. Wydłużenie czasu leczenia poza taki okres wymaga ponownej oceny stanu pacjenta.

Na początku leczenia należy dokładnie poinformować pacjenta, że czas trwania leczenia będzie ograniczony, oraz dokładnie wyjaśnić mu zasady stopniowego zmniejszania dawki produktu leczniczego. Ponadto ważne jest, aby pacjent był świadomy możliwości wystąpienia zjawiska „z odbicia” w trakcie odstawiania produktu leczniczego, co zminimalizuje niepokój, jeśli takie objawy u niego wystąpią.

Gdy stosowane są beznodiazepiny o długim czasie działania ważne jest, aby przestrzec przed ich zamianą na benzodiazepiny o krótkim czasie działania, gdyż mogą wówczas rozwinąć się objawy odstawienia.

Jednoczesne stosowanie alkoholu/produktów leczniczych hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Lexotan z alkoholem i(lub) produktami leczniczymi hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego. Jednoczesne ich stosowanie może nasilić działanie kliniczne produktu Lexotan, w tym spowodować znaczną sedację, istotną klinicznie depresję układu oddechowego i(lub) układu sercowo-naczyniowego, co może prowadzić do śpiączki lub śmierci (patrz punkt 4.5 oraz punkt 4.9).

Należy regularnie nadzorować stan pacjenta na początku leczenia w celu dobrania minimalnej skutecznej dawki i(lub) ustalenia częstości podawania produktu leczniczego oraz aby zapobiec przedawkowaniu, wynikającemu z kumulacji produktu leczniczego.

Tolerancja

W przypadku wielokrotnego podawania benzodiazepin przez kilka tygodni może dojść do zmniejszenia ich skuteczności.

Specjalne grupy pacjentów

Benzodiazepin nie należy podawać dzieciom bez starannej oceny zasadności ich stosowania; czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy.

Działanie farmakologiczne benzodiazepin wydaje się większe u osób w podeszłym wieku niż u młodszych pacjentów, dlatego zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów w wieku powyżej 50 lat (patrz punkt 4.2).

Mniejszą dawkę produktu leczniczego zaleca się także u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową ze względu na ryzyko depresji ośrodka oddechowego.

Benzodiazepiny nie są wskazane w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, gdyż mogą przyczynić się do występowania u nich epizodów encefalopatii wątrobowej (patrz punkt 4.3). Należy zachować szczególną ostrożność w razie podawania produktu Lexotan pacjentom z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby.

Nie zaleca się stosowania benzodiazepin jako produktów leczniczych pierwszego rzutu w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych.

Benzodiazepin nie należy stosować jako monoterapii w leczeniu pacjentów z depresją oraz stanami lękowymi z depresją (mogą u nich występować większe skłonności samobójcze). Dlatego produkt leczniczy Lexotan należy stosować ostrożnie, z zachowaniem ograniczenia ilości przepisywanego produktu pacjentom z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zaburzeń depresyjnych lub z tendencjami samobójczymi.

Benzodiazepiny należy stosować z wyjątkową ostrożnością u pacjentów nadużywających w przeszłości alkoholu lub produktów leczniczych/narkotyków (patrz punkt 4.5). Przypadki nadużywania produktu Lexotan zgłaszano częściej u osób nadużywających kilku substancji.

Uzależnienie od produktu leczniczego

Stosowanie benzodiazepin może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego i psychicznego od tych produktów leczniczych. Ryzyko uzależnienia zwiększa się wraz z dawką oraz czasem trwania leczenia; jest ono także większe u pacjentów nadużywających alkoholu lub produktów leczniczych/narkotyków w wywiadzie.

Gdy rozwinię się uzależnienie fizyczne, odstawieniu leczenia towarzyszyć będą objawy odstawienia. Mogą one obejmować bóle głowy, biegunkę, bóle mięśni, nasilony lęk, napięcie, niepokój, dezorientację i drażliwość. W wyjątkowo nasilonych przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: nieprawidłowy odbiór otaczającej rzeczywistości (derealizacja), depersonalizacja, nadwrażliwość na dźwięki, uczucie drętwienia i mrowienia kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i dotyk, omamy lub drgawki.

U pacjentów stosujących benzodiazepiny mogą wystąpić objawy z odstawienia po zmianie leczenia na benzodiazepinę o znacznie krótszym okresie półtrwania.

Lęk z odbicia

Po odstawianiu produktu leczniczego może wystąpić lęk „z odbicia”: przemijający zespół, w którym objawy będące przyczyną zastosowania produktu Lexotan nawracają w nasilonej postaci. Mogą także wystąpić inne reakcje, w tym zmiany nastroju, lęk lub zaburzenia snu oraz niepokój. Ponieważ ryzyko wystąpienia zespołu abstynencyjnego/zespołu „z odbicia” jest większe w razie nagłego przerwania leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie bromazepamu z produktami leczniczymi hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego, w tym z alkoholem, może spowodować nasilone działania niepożądane, takie jak nadmierna sedacja i depresja układu krążeniowo-oddechowego.

W czasie leczenia produktem Lexotan nie należy spożywać alkoholu.

Bromazepam należy stosować ostrożnie przy skojarzonym przyjmowaniu innych produktów leczniczych hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego. Nasilenie hamującego wpływu na OUN może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania z przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi (neuroleptykami), przeciwłękowymi/uspokajającymi produktami leczniczymi, niektórymi przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi, opioidami, przeciwdrgawkowymi produktami leczniczymi, oraz przeciwhistaminowymi produktami leczniczymi blokującymi receptor H1 o działaniu sedatywnym.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktów leczniczych hamujących ośrodki oddechowe, takich jak opioidy (produkty lecznicze przeciwbólowe, przeciwkaszlowe, leczenie substytucyjne uzależnień), szczególnie u osób w podeszłym wieku.

Interakcje farmakokinetyczne

Interakcje farmakokinetyczne mogą wystąpić podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Lexotan i produktów leczniczych hamujących enzym CYP3A4 w wątrobie, co skutkuje zwiększeniem poziomu bromazepamu w osoczu. Jednoczesne podawanie cymetydyny, inhibitora grupy enzymów CYP, i ewentualnie propranololu może wydłużyć okres półtrwania bromazepamu w fazie eliminacji poprzez znaczne zmniejszenie klirensu (z cymetydyną zmniejszenie o 50%).

Jednoczesne stosowanie z fluwoksaminą, inhibitorem CYP1A2 powoduje znaczne zwiększenie ekspozycji na bromazepam (AUC, 2,4-krotne) oraz wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji (1,9-krotne).

Bromazepam jest metabolizowany, przynajmniej częściowo, przez cytochrom P450 (CYP450). Konkretnie uczestniczące w tym izoenzymy CYP nie zostały jednak zidentyfikowane, natomiast obserwacje, że silnie działający inhibitor CYP3A4 (itakonazol) i umiarkowany inhibitor CYP2C9 (flukonazol) nie miały wpływu na właściwości farmakokinetyczne bromazepamu, sugerują niewielką

rolę wspomnianych izozymów. Wyrażna interakcja z fluwoskaminą wskazuje na istotną rolę CYP1A2 w metabolizmie bromazepamu.

Bromazepam nie wpływał na metabolizm antypiryny, która jest markerem zastępczym aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C i CYP3A, nie indukował również głównych izoenzymów cytochromu P450 w warunkach *in vitro* na poziomie mRNA, ani nie powodował aktywacji jądrowych receptorów hormonów. Wynika z tego, że prawdopodobieństwo wywołania przez bromazepam farmakokinetycznych interakcji lek-lek wynikających z indukcji CYP450 jest niewielkie.

W przypadku narkotycznych przeciwbólowych produktów leczniczych może także wystąpić stan euforii prowadzący do zwiększenia ryzyka uzależnienia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i karmienie piersią

Choć nie ma specyficznych danych klinicznych dotyczących bromazepamu, liczne dane pochodzące z badań kohortowych wskazują, że ekspozycja na benzodiazepiny w pierwszym trymestrze ciąży nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem istotnych wad wrodzonych. Niektóre wczesne badania epidemiologiczne typu „case-control” wykazały jednak zwiększone ryzyko rozszczepu w obrębie jamy ustnej. Dane wskazują, że ryzyko urodzenia się dziecka z taką wadą po ekspozycji matki na benzodiazepinę jest mniejsze niż 2/1000; dla porównania spodziewany wskaźnik takich wad w populacji ogólnej jest na poziomie 1/1000.

Stosowanie benzodiazepin w dużych dawkach w drugim i(lub) trzecim trymestrze ciąży powodowało zmniejszenie aktywności ruchowej płodu oraz zmienność rytmu serca płodu.

Bromazepam podawany ze wskazań medycznych w ostatnim okresie ciąży, nawet w małych dawkach, może powodować wystąpienie tzw. zespołu wiotkiego dziecka, który objawia się wiotkością osiową oraz problemami ze ssaniem, które powodują słabe przybieranie na wadze. Objawy te są przemijające, ale mogą utrzymywać się od 1 do 3 tygodni, odpowiednio do okresu półtrwania produktu leczniczego. Podczas stosowaniu produktu leczniczego w wysokich dawkach, u noworodka może wystąpić depresja oddechowa lub bezdech oraz hipotermia. Ponadto obserwowano objawy odstawienia u noworodka, wyrażające się nadmierną pobudliwością, niepokojem i drżeniem, nawet gdy nie stwierdzano zespołu wiotkiego dziecka.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje bromazepam można stosować w okresie ciąży wyłącznie pod warunkiem ścisłego przestrzegania wskazań terapeutycznych i dawkowania.

Jeśli konieczne jest stosowanie bromazepamu w ostatnim okresie ciąży, należy unikać podawania dużych dawek produktu leczniczego, a noworodka należy starannie monitorować pod kątem objawów odstawienia i zespołu wiotkiego dziecka.

Bromazepam przenika do mleka kobiecego, dlatego też kobiety karmiące piersią nie powinny stosować produktu leczniczego Lexotan.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nadmierne uspokojenie, niepamięć, zaburzona koncentracja i zaburzenia czynności mięśni mogą niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. W razie niedoboru snu może narastać prawdopodobieństwo zmniejszenia czujności (patrz także punkt 4.5). Ten niekorzystny wpływ zwiększa się dodatkowo po spożyciu alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia bromazepamem zgłaszano niżej wymienione działania niepożądane, które występowały z następującą częstością:

Bardzo często: $\geq 1/10$;

Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$;

Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$;
 Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);
 Bardzo rzadko ($< 1/10000$);
 Częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
częstość nieznana	Nadwrażliwość, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
częstość nieznana	Stan splątania*, dezorientacja*, zaburzenia emocjonalne* i zaburzenia nastroju*, zaburzenia libido, uzależnienie lekowe**, nadużywanie leku**, zespół odstawienia** Depresja Reakcje paradoksalne jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, złość, koszmary senne, omamy, psychoza, nietypowe zachowanie**, nerwowość, lęk, nietypowe sny, nadmierna aktywność Niepamięć następcza**, upośledzenie pamięci
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
częstość nieznana	Senność*, bóle głowy*, zawroty głowy*, osłabiona czujność*, ataksja*
<i>Zaburzenia oka</i>	
częstość nieznana	Podwójne widzenie*
<i>Zaburzenia serca</i>	
częstość nieznana	Niewydolność serca, w tym zatrzymanie akcji serca
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
częstość nieznana	Depresja oddechowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
częstość nieznana	Nudności*, wymioty*, zaparcie
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
częstość nieznana	Wysypka, świąd, pokrzywka

<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
częstość nieznana	Oslabienie siły mięśniowej*
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
częstość nieznana	Zatrzymanie moczu
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
częstość nieznana	Zmęczenie*
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	
częstość nieznana	Upadki, złamania***

* Działania te występują głównie na początku i zwykle ustępują w trakcie leczenia.

** Patrz punkt 4.4

*** Ryzyko upadków i złamań zwiększa się u osób stosujących jednocześnie środki uspokajające (w tym napoje alkoholowe) oraz u osób w podeszłym wieku.

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.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Do częstych objawów przedawkowania benzodiazepin należą: senność, zaburzenia koordynacji ruchów (ataksja), zaburzenia mowy oraz oczopląs. Przedawkowanie produktu leczniczego Lexotan rzadko zagraża życiu, jeśli produkt leczniczy stosowany jest w monoterapii, ale może powodować niewyraźną mowę, zanik odruchów, bezdech, spadek ciśnienia, depresję krążeniowo-oddechową i śpiączkę. Śpiączka, jeśli wystąpi, trwa zwykle kilka godzin, ale może nawracać i pogłębiać się, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Objawy depresji oddechowej mają cięższy przebieg u osób ze współistniejącymi chorobami układu oddechowego.

Benzodiazepiny nasilają działanie innych środków hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego, także alkoholu.

Leczenie przedawkowania

Należy obserwować czynności życiowe pacjenta i w razie potrzeby wdrożyć procedury podtrzymujące te czynności, według oceny stanu klinicznego pacjenta. Szczególnie należy zwrócić uwagę, czy pacjent wymaga objawowego leczenia zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego oraz ośrodkowego układu nerwowego.

Należy zapobiegać dalszemu wchłanianiu produktu leczniczego stosując odpowiednie metody np. podanie w ciągu 1-2 godzin węgla aktywowanego. U chorych, u których występuje senność, w trakcie stosowania węgla aktywowanego, powinny zostać zabezpieczone drogi oddechowe. W przypadku zatruc mieszanym można rozważyć płukanie żołądka, nie jest to jednak rutynowe postępowanie.

W przypadku silnego zahamowania czynności ośrodka oddechowego w ośrodkowym układzie nerwowym można rozważyć podanie flumazenilu, który jest antagonistą receptora benzodiazepinowego. Należy jednak pamiętać, że flumazenil może być stosowany jedynie pod ścisłym nadzorem medycznym ze względu na krótki okres półtrwania (około 1 godziny) i możliwość nawrotu objawów przedawkowania. W przypadku równoczesnego podawania flumazenilu i produktów leczniczych obniżających próg drgawkowy (np. trójpierścieniowe przeciwdepresyjne produkty lecznicze) należy zachować szczególną ostrożność. Przed zastosowaniem flumazenilu należy zapoznać się z jego Charakterystyką Produktu Leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: anksjolityki, pochodne benzodiazepiny; kod ATC: N05 BA08.

Ośrodkowe działanie benzodiazepin polega na wzmacnianiu GABA-ergicznego neuroprzekazu w synapsach hamujących. W obecności benzodiazepin wzmacnia się powinowactwo receptora GABA do neuroprzekaznika poprzez pozytywną modulację allosteryczną, co powoduje nasilenie oddziaływania uwalnianego GABA na napływ jonów chlorkowych przez błonę postsynaptyczną.

Podawany w małych dawkach bromazepam wybiórczo zmniejsza lęk i napięcie. W dużych dawkach wykazuje właściwości uspokajające i rozluźnia mięśnie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Podany doustnie, bromazepam jest wchłaniany szybko i osiąga największe stężenie w osoczu w ciągu 2 godzin. Całkowita biodostępność bromazepamu podanego w postaci tabletek wynosi 60%.

Pokarm może zmniejszać biodostępność bromazepamu, jednak kliniczne znaczenie tej obserwacji nie zostało ustalone. Po podaniu wielu dawek bromazepamu stopień wchłaniania pozostaje stały; obserwuje się przewidywalne stężenia w stanie stacjonarnym, co potwierdza linearną kinetykę leku. Stan stacjonarny stężenia leku w osoczu osiągany jest po około 5–9 dniach. Po podaniu wielu dawek wynoszących 3 mg trzy razy dziennie średnie maksymalne stężenie bromazepamu w stanie stacjonarnym wynosiło 120 ng/ml, czyli jest 3- do 4-krotnie wyższe niż stężenie stwierdzone po podaniu pojedynczej dawki 3 mg.

Dystrybucja

Po wchłonięciu następuje szybka dystrybucja bromazepamu w organizmie. Przeciętnie 70% bromazepamu wiąże się z białkami osocza poprzez oddziaływanie hydrofobowe; ligandami wiążącymi są albumina i kwaśna α 1-glikoproteina. Objętość dystrybucji wynosi ok. 50 litrów.

Metabolizm i eliminacja

Bromazepam jest metabolizowany w wątrobie. Nie tworzą się żadne metabolity o okresie półtrwania dłuższym niż okres półtrwania leku wyjściowego. Ilościowo przeważają 2 metabolity: 3-hydroksybromazepam (mniej aktywny niż bromazepam) i 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroksybenzoilo)-pirydyna (nieaktywny).

Bromazepam jest metabolizowany, przynajmniej częściowo, z udziałem cytochromu P450 (CYP450). Nie ustalono jednak, które konkretnie izoenzymy CYP biorą udział w tym procesie. Obserwuje się jednak, że silny inhibitor CYP3A4 (itakonazol) i umiarkowany inhibitor CYP2C9 (flukonazol) nie mają wpływu na farmakokinetykę bromazepamu, co wskazuje na to, że wspomniane izoenzymy nie odgrywają tu większej roli. Wyraźne interakcje z fluwoksaminą wskazują na współdziałanie CYP1A2.

Okres półtrwania bromazepamu wynosi około 20 godzin, a klirens wynosi około 40 ml/min. Okres półtrwania u pacjentów w podeszłym wieku może być dłuższy (patrz punkt 4.2).

Metabolizm jest główną drogą eliminacji leku. Ilość bromazepamu w niezmienionej postaci w moczu wynosi zaledwie 2%, a koniugatów glukoronidowych 3-hydroksybromazepamu i 2-(-2-amino-5-bromo-3-hydroksybenzoilo)-pirydyny - odpowiednio 27% i 40% przyjętej dawki leku.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku może występować znacząco większe stężenie maksymalne, mniejsza objętość dystrybucji, zwiększenie wolnej frakcji osocza, niższy klirens, a tym samym przedłużony okres półtrwania. Wynika stąd, że ustalone stężenia bromazepamu dla określonej wielkości dawkowania będą średnio dwa razy wyższe u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi.

Działanie farmakologiczne benzodiazepin wydaje się większe u osób w podeszłym wieku niż u młodszych pacjentów, nawet przy podobnym stężeniu benzodiazepin w osoczu. Być może wynika to ze związanych z wiekiem zmian w interakcji między lekiem a receptorem, mechanizmach poreceptorowych i czynności narządów.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Nie przeprowadzono formalnego badania oceniającego farmakokinetykę ani nie zebrano populacyjnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z niewydolnością nerek.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Nie przeprowadzono formalnego badania oceniającego farmakokinetykę oraz nie zebrano populacyjnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania kancerogenności przeprowadzone z udziałem szczurów nie dostarczyły dowodów na działanie rakotwórcze bromazepamu.

Nie wykazano działania genotoksycznego bromazepamu w badaniach *in-vitro* i *in-vivo*.

Codziennie doustne przyjmowanie bromazepamu nie miało wpływu na płodność i reprodukcję u szczurów.

U ciężarnych samic szczurów, którym podawano bromazepam, odnotowano wzrost śmiertelności płodów, wzrost odsetka porodów martwych płodów i zmniejszenie przeżywalności młodych. W badaniach embriotoksyczności/teratogenności nie wykazano działania teratogennego do dawki 125 mg/kg mc./dobę.

Po podaniu doustnym dawek wynoszących do 50 mg/kg mc./dobę ciężarnym samicom królików odnotowano zmniejszenie przyrostu masy ciała u matki, zmniejszenie masy płodu i wzrost częstości resorpcji płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz składników pomocniczych

Lexotan, 3 mg, tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna,
magnezu stearynian,
talk,
laktoza jednowodna (94,40 mg w 1 tabletkce),
żelaza tlenek czerwony.

Lexotan, 6 mg, tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna,

magnezu stearynian,
talk,
laktoza jednowodna (90,85 mg w 1 tabletkie),
lak aluminiowy indygotyny,
żelaza tlenek żółty.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Lexotan, 3 mg: 3 lata

Lexotan, 6 mg: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 sztuk w blistrach z folii Al/PVC, w tekturowym pudełku

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Należy zminimalizować usuwanie produktu leczniczego do środowiska. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpady.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lexotan, 3 mg, tabletki: Pozwolenie nr R/1836

Lexotan, 6 mg, tabletki: Pozwolenie nr R/0946

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

Lexotan, 3 mg, tabletki

16.12.1980 / 31.05.1999 / 31.05.2004 / 06.07.2004 / 16.05.2005 / 20.03.2008 / 10.06.2009

Lexotan, 6 mg, tabletki

16.12.1980 / 19.04.1999 / 31.05.2004 / 06.07.2004 / 16.05.2005 / 20.03.2008 / 10.06.2009

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