

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CLORANXEN, 5 mg, tabletki
CLORANXEN, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka 5 mg zawiera 5 mg dipotasu klorazepanu (*Dikalii clorazepas*).
Każda tabletka 10 mg zawiera 10 mg dipotasu klorazepanu (*Dikalii clorazepas*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka 5 mg zawiera 167,00 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka 10 mg zawiera 218,50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

5 mg: tabletka okrągła, obustronnie wypukła, barwy żółtej.
10 mg: tabletka okrągła, obustronnie wypukła, barwy żółtej, z wytłoczeniem „10” na jednej stronie.

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 4 tygodni włączając w to okres zmniejszania dawki. Podczas leczenia należy regularnie monitorować pacjenta w celu ewentualnego zmniejszenia dawki lub częstotliwości podawania leku. Ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawienia, lek należy odstawiać ostrożnie, stopniowo zmniejszając dawkę dobową.

Dawkowanie

Dorośli

dawka terapeutyczna: od 5 mg 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 Cloranxen w dawce 10 mg jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych.

Produkt leczniczy 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 12 lat: w dawce 0,5 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych.

Pacjenci w podeszłym wieku

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 Cloranxen należy stosować bardzo ostrożnie; u pacjentów z niewydolnością wątroby może wystąpić encefalopatia.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na klorazepan, inne benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- ciężka niewydolność oddechowa
- zespół bezdechu sennego
- *myasthenia gravis* (nużliwość mięśni)
- ciężka niewydolność wątroby
- jaskra z wąskim kątem przesączania
- u dzieci
 - tabletki 5 mg nie powinny być stosowane u dzieci w wieku poniżej 12 lat
 - tabletki 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 wywoływać uzależnienie psychiczne i fizyczne. Leczenie powinno odbywać się pod dokładną kontrolą lekarską i być ograniczane w czasie. Czynniki predysponujące do rozwoju uzależnienia to: czas trwania leczenia, dawka leku, jednoczesne stosowanie innych leków: psychotropowych, przeciwłękowych lub nasennych, jednoczesne spożywanie alkoholu, uzależnienie od alkoholu, innych leków lub innych substancji w wywiadzie. Nagłe odstawienie może wywołać zespół abstynencyjny objawiający się drżeniem mięśniowym, pobudzeniem, bezsennością, omamami, dezorientacją, derealizacją, depersonalizacją, bólami głowy, bólami mięśniowymi, niepokojem, drażliwością, napadami padaczkowymi, nadwrażliwością na światło, dźwięk i kontakt fizyczny. Objawy te mogą wystąpić 4-8 dni po odstawieniu produktu leczniczego.

Przerwanie leczenia, zwłaszcza nagłe, może powodować bezsenność i niepokój „z odbicia”. Zaleca się stopniowe odstawianie produktu leczniczego.

Tolerancja

Podczas długotrwałego stosowania może wystąpić tolerancja na produkt leczniczy.

Czas trwania leczenia

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

Reakcje psychiczne i paradoksalne

W trakcie stosowania benzodiazepin mogą wystąpić: niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, gniew, koszmary senne, omamy, euforia, bezsenność, psychozy, nietypowe zachowanie się i inne zaburzenia zachowania. Objawy te częściej występują u dzieci oraz pacjentów w wieku podeszłym. W przypadku wystąpienia powyższych objawów należy przerwać dalsze stosowanie leku.

Amnezja

Może wystąpić niepamięć następcza, zwłaszcza podczas zażywania 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 godzinowego snu.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem opioidów i benzodiazepin

Jednoczesne stosowanie benzodiazepin, w tym klorazepanu, z opioidami może powodować u leczonego pacjenta sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Z tego względu, jednoczesne przepisywanie produktów leczniczych uspokajających, takich jak benzodiazepiny, lub podobnych leków, takich jak Cloranxen, z opioidami, powinno ograniczać się tylko do pacjentów, u których stosowanie alternatywnego leczenia nie jest możliwe.

Jeśli lekarz zdecyduje się przepisać pacjentowi klorazepan jednocześnie z opioidami, należy wówczas zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być jak najkrótszy.

Należy uważnie obserwować pacjentów, czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe depresji oddechowej oraz uspokojenia. W związku z tym należy poinformować pacjenta, a w określonych przypadkach także jego opiekunów, o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Myśli samobójcze, próby samobójcze, samobójstwa i depresja

Niektóre badania epidemiologiczne sugerują zwiększoną częstość myśli samobójczych, prób samobójczych i samobójstw u pacjentów z depresją lub bez, leczonych benzodiazepinami i innymi lekami nasennymi, w tym klorazepanem, jednak 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 klorazepanem 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 leczniczego u dzieci (patrz punkt 4.2 i punkt 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 osób 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 klorazepanem 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.

Laktoza

Produkt leczniczy 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

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 produktów leczniczych 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

Klorazepan nasila działanie innych produktów leczniczych działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (produkty lecznicze psychotropowe, opioidowe produkty lecznicze przeciwbólowe, barbiturany, niektóre produkty lecznicze przeciwdepresyjne, produkty lecznicze nasenne, produkty lecznicze przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, inne produkty lecznicze uspokajające, neuroleptyki, produkty lecznicze znieczulające, produkty lecznicze przeciwpadaczkowe, produkty lecznicze przeciwlękowe, klonidyna i leki o podobnym działaniu). Zwiększenie hamującego działania

na ośrodkowy układ nerwowy może powodować upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwaną urządzeń mechanicznych

Opioidy

Stosowanie uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub podobnych leków, takich jak klorazepan, jednocześnie z opioidami zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu pacjenta z powodu addytywnego efektu depresyjnego dotyczącego ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Dawka i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (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.

Cymetydyna nasila senność po klorazepanie.

Interakcje z fenytoiną są trudne do przewidzenia – może wystąpić zwiększenie jej stężenia w surowicy i nasilenie objawów niepożądanych, ale także jest możliwe zmniejszenie stężenia fenytoiny lub brak interakcji.

Klorazepan osłabia działanie lewodopy.

Metabolizm klorazepanu jest na ogół przyspieszony u palaczy tytoniu oraz osób przyjmujących produkty lecznicze przeciwdrgawkowe.

Produkty lecznicze zobojętniające (wodorotlenki oraz sole glinu i magnezu) opóźniają wchłanianie klorazepanu, niekiedy znacznie, bezwzględna biodostępność nie ulega jednak na ogół zmianie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania klorazepanu 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.

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

Jeśli klorazepan 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

O potencjalnych zagrożeniach należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym. Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę, leczenie powinno zostać zakończone odpowiednio wcześniej. Jeśli z ważnych powodów medycznych klorazepan jest podawany podczas ostatnich trzech miesięcy ciąży lub podczas porodu, u noworodka może wystąpić: sedacja, depresja oddechowa, hipotonia, hipotermia i trudności z karmieniem (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

Produkt leczniczy i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Klorazepan nie powinien być stosowany u kobiet w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania produktu leczniczego nie należy prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn. Zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn może być ograniczona podczas stosowania klorazepanu z powodu wystąpienia zaburzenia zdolności koncentracji, senności, niepamięci, zaburzenia funkcjonowania mięśni. Jednoczesne stosowanie innych leków, a także alkoholu, może nasilać uspokajające działanie klorazepanu (patrz punkt 4.5).

4.8 Działania niepożądane

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

<u>Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA</u>	<u>Bardzo często (≥1/10)</u>	<u>Często (≥1/100 do <1/10)</u>	<u>Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)</u>	<u>Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</u>
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia psychiczne			Drażliwość; Pobudzenie; Splątanie	<u>Bradyfrenia</u> ; U określonych pacjentów (w szczególności u dzieci i osób w podeszłym wieku) mogą wystąpić reakcje paradoksalne (patrz także punkt 4.4); Agresja; omamy, niepokój, euforia, bezsenność, koszmary nocne, psychozy, niewłaściwe zachowanie. Reakcje te występują zwłaszcza u dzieci i osób w podeszłym wieku. Może wystąpić niepamięć następcza. 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 następcza (patrz punkt 4.4), zaburzenia uwagi i zaburzenia mowy. Ból głowy, uczucie znużenia, nieźborność ruchowa, podwójne widzenie, może ujawnić się depresja, zaburzenia świadomości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Grudkowo-plamkowe oraz swędzące wysypki skórne	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Oslabienie		Upadki (patrz punkt 4.4) Niekiedy występuje zwiększenie masy ciała, zmiany libido. Ponadto występować może obniżenie ciśnienia tętniczego.
Zaburzenia żołądka i jelit				Suchość błon śluzowych jamy ustnej, uczucie pełności w nadbrzuszu, zaparcie.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Zaburzenia miesiączkowania i zahamowanie owulacji

*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).

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

Stosowanie nawet terapeutycznych dawek produktu leczniczego może prowadzić do uzależnienia fizycznego; przerwanie leczenia może powodować objawy odstawienia lub bezsenność i niepokój „z odbicia”.

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

Przedawkowanie objawia się różnego stopnia zahamowaniem czynności ośrodkowego układu nerwowego: od umiarkowanej senności, aż po 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.

W razie ciężkiego zatrucia przebiegającego ze śpiączką lub niewydolnością oddechową, jako antidotum można dożylnie podawać antagonistę receptorów benzodiazepinowych – flumazenil.

Stosowanie flumazenilu jako odtrutki przeciwwskazane jest w przypadku: stosowania trójpierścieniowych produktów leczniczych przeciwdepresyjnych, jednoczesnego podawania produktów leczniczych obniżających próg drgawkowy, zaburzeń w EKG pod postacią wydłużenia odcinka QRS lub QT (sugerującego jednoczesne stosowanie trójpierścieniowych produktów leczniczych przeciwdepresyjnych).

Choć przedawkowanie benzodiazepin rzadko bywa stanem zagrożenia życia, nigdy nie wolno zapominać o tym, że pacjent mógł wraz z produktem leczniczym spożyć alkohol lub zażyć inne substancje działające hamująco na czynność ośrodkowego układu nerwowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Anksjolityki. Pochodne benzodiazepiny.

Kod ATC: N05BA05

Klorazepan działa anksjolitycznie (przeciwłękowo), znosi uczucie zagrożenia i nadmiernego napięcia emocjonalnego, w większych dawkach również uspokajająco i nasennie. Produkt leczniczy ma ponadto działanie przeciwdrgawkowe i miorelaksujące.

Podobnie jak inne benzodiazepiny działa na układ limbiczny regulujący napęd, nastrój i emocje.

Właściwości produktu leczniczego są następstwem jego wiązania z receptorami benzodiazepinowymi stanowiącymi integralną część kompleksu receptor $GABA_A$ – jonofor chlorkowy.

Klorazepan, tak jak i inne benzodiazepiny, zwiększa powinowactwo kwasu gammaaminomasłowego (GABA) do receptorów $GABA_A$, co prowadzi do nasilenia pre- i postsynaptycznych procesów hamowania w ośrodkowym układzie nerwowym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Klorazepan po podaniu doustnym ulega szybkiej przemianie do nordiazepamu i w tej postaci jest wchłaniany niemal całkowicie.

Maksymalne stężenie występuje po 0,5-2 h (po podaniu 20 mg C_{max} wynosi 200-600 ng/ml).

Nordiazepam silnie wiąże się z białkami osocza (97-99 %). Pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,6 –1,7 l/kg.

Nordiazepam ulega częściowej przemianie do czynnego biologicznie oksazepamu, który jest następnie sprzęgany z kwasem glukuronowym i wydalaný głównie z moczem. Okres półtrwania wynosi 50-75 h, ulega znacznemu wydłużeniu w chorobach wątroby (do 110 h), jak również u chorych w wieku podeszłym.

Ze względu na długi okres półtrwania nordiazepam ulega kumulacji, po wielokrotnym podawaniu 20 mg/24 h stężenia w stanie stacjonarnym wynoszą 500–1100 ng/ml. Nie występuje ścisła korelacja pomiędzy stężeniami i działaniem produktu leczniczego.

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

Wartość LD_{50} klorazepanu dipotasu dla myszy po podaniu dożołądkowym (p.o.) wynosi 700 mg/kg mc., po podaniu dootrzewnowym (i.p.) 290 mg/kg mc. Wartość LD_{50} dla szczurów po podaniu dożołądkowym (p.o.) określono powyżej 1000 mg/kg mc.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Potasu chlorek

Potasu węglan bezwodny

Magnezu stearynian

Talk

Żółcień chinolinowa lakowa (E104)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z membraną aluminiową zamknięta zakrętką z PP i pojemnikiem z HDPE zawierającym środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku.

Butelka zawiera 30 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg: 7558

10 mg: 7559

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.03.1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.09.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO