

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Fluzepam 15 mg tvrde kapsule
Fluzepam 30 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 15 mg ili 30 mg flurazepamklorida, što odgovara 13,71 mg ili 27,42 mg flurazepama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

	15 mg tvrde kapsule	30 mg tvrde kapsule
laktoza hidrat	89,00 mg	74,00 mg
boja <i>Sunset yellow FCF</i> (E110)	0,001 mg	/
boja <i>Brilliant black BN</i> (E151)	/	0,16 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Fluzepam 15 mg tvrde kapsule: tijelo kapsule je žuto, a kapa siva; kapsule sadržavaju bijeli do gotovo bijeli prašak.

Fluzepam 30 mg tvrde kapsule: tijelo kapsule je crno, a kapa siva; kapsule sadržavaju bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Fluzepam je indiciran:

- kod svih vrsta nesanice za koje je karakteristično teško uspavljivanje, često buđenje tijekom noći ili prerano jutarnje buđenje;
- kod svih akutnih i kroničnih bolesti koje prati nesanica.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje je individualno, ovisno je o ozbiljnosti simptoma, starosnoj dobi i bolesnikovom stanju. Liječenje treba biti ograničeno na što kraće razdoblje (najviše 4 tjedna, u što je uključeno i vrijeme postupnog smanjivanja doza).

Za dulje liječenje potrebno je ponovno prosuditi ozbiljnost simptoma i bolesnikovo stanje. Uobičajena doza za odrasle je 30 mg navečer prije spavanja. U bolničkom liječenju doza se može povećati do 60 mg.

Nakon nekoliko tjedana, u pogledu tijeka liječenja, treba pokušati s prekidom liječenja. Liječenje do 4 tjedna u pravilu ne uzrokuje teškoće. Nakon dugotrajnijeg liječenja, terapiju treba postupno prekinuti.

Kod benzodiazepina sa srednje dugim poluvremenom eliminacije (i kod flurazepama), simptomi apstinencije se obično pojave 2 do 3 dana nakon naglog prekida liječenja i češći su u bolesnika koji su uzimali velike doze, a liječenje je bilo dugotrajno.

Stariji bolesnici

Starijim bolesnicima se preporučuju manje doze. Uobičajena doza je 15 mg navečer prije spavanja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u djece nije ustanovljena. Primjena Fluzepama u djece se ne preporučuje.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Kapsule treba uzimati neposredno pred odlazak na spavanje.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1., odnosno na druge benzodiazepine
- miastenija gravis
- teže jetreno ili bubrežno zatajenje
- teška respiratorna insuficijencija
- sindrom apneje u snu

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Amnezija i sedacija

Benzodiazepini mogu uzrokovati anterogradnu amneziju koja se može pojaviti i kod terapijskih doza. Nakon uzimanja Fluzepama, bolesnik mora imati na raspolaganju barem 7 – 8 sati za spavanje. Zbog povećane pospanosti zabranjeno je upravljanje vozilima ili strojevima i obavljanje drugih vrsta opasnih poslova, ako od uzimanja Fluzepama nije prošlo barem 8 sati.

Razvoj ovisnosti

Ponekad se mogu pojaviti fizička i psihička ovisnost, povremeno već nakon nekoliko tjedana terapije. Rizik od nastanka ovisnosti povećava se trajanjem liječenja i veličinom doze. Stoga bolesnike koji su skloni zlouporabi psihoaktivnih djelatnih tvari, kao što su ovisnici o alkoholu, drogama i tabletama, te osobe s poremećajima ličnosti, tijekom liječenja treba brižno nadzirati.

Povratna (rebound) nesanica i apstinencijski sindrom

Kada nastane fizička ovisnost mogu se pri iznenadnom prekidu liječenja pojaviti povratna (*rebound*) nesanica i apstinencijski sindrom (glavobolja, bolovi u mišićima, prestrašenost, napetost, razdražljivost, smušenost, depresivnost, nemir, preosjetljivost na buku i svjetlo) te je stoga potreban postupan prestanak uzimanja. Bolesnika treba upozoriti da je to stanje prolazno.

Razvoj tolerancije

Postoji mogućnost razvoja tolerancije koja se očituje određenim smanjenjem hipnotičkog učinka, a javlja se prilikom duljeg korištenja lijeka.

Paradoksalne reakcije

Kod svih benzodiazepina iznimno može doći do paradoksalne reakcije. Pojavljuje se naročito u starijih osoba i djece. Pojave li se uznemirenost, uzrujanost, razdražljivost, nasilnost, gnjev, hiperaktivnost i nesanica, liječenje treba prekinuti.

Posebne skupine bolesnika

U starijih bolesnika valja imati u vidu njihovu povećanu osjetljivost na lijekove, pa zbog toga doze moraju biti prilagođene. U bolesnika s oštećenjem jetrene ili bubrežne funkcije te u bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom dozu valja primjereno smanjiti.

Oprez je potreban u bolesnika s kroničnom psihozom i u bolesnika s porfirijom.

Rizik pri istodobnoj primjeni s opioidima

Istodobna primjena Fluzepamam i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih se rizika sedativi poput benzodiazepina ili srodnih lijekova kao što je Fluzepam s opioidima trebaju propisivati samo bolesnicima za koje nema drugih načina liječenja. Ako se donese odluka o propisivanju Fluzepamam istodobno s opioidima treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti također opću preporuku za doziranje u dijelu 4.2.).

Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu preporučuje obavijestiti bolesnike i njihove skrbnike (gdje je to moguće), kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Fluzepamam sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Tvrde kapsule od 15 mg sadrže azo boju *Sunset yellow FCF* (E110), a tvrde kapsule od 30 mg sadrže azo boju *Brilliant black BN* (E151). Azo bojila mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno konzumiranje alkoholnih pića mora se izbjegavati jer pojačava sedativno djelovanje flurazepamam.

Lijekovi koji djeluju inhibitorno na središnji živčani sustav (neuroleptici, antidepresivi, drugi anksiolitici i hipnotici, antiepileptici, narkoanalgetici, anestetici, sedativni antihistaminici, MAO inhibitori) mogu pojačati sedativno djelovanje flurazepamam, zbog toga je pri kombiniranom liječenju potreban oprez.

Opioidi

Istodobna primjena sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi kao što je Fluzepamam s opioidima povećava rizik za pojavu sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog učinka na središnji živčani sustav. Doziranje i trajanje istodobne primjene mora se ograničiti (vidjeti dio 4.4.).

Cimetidin, eritromicin i ketokonazol povećavaju učinak benzodiazepina, a rifampicin ga smanjuje.

Benzodiazepini smanjuju učinak levodope.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Fluzepamam se ne preporučuje tijekom trudnoće, osim u nužnim slučajevima, kada očekivana korist za majku opravdava rizik za plod.

Lijek može štetno utjecati na plod odnosno dijete, posebice u prvom i trećem tromjesečju trudnoće (u slučaju potonjega mogu se pojaviti neredoviti srčani otkucaji, hipotonija, oslabljeni refleksi sisanja i depresija disanja u novorođenčeta). Novorođenčad majki koje su u zadnjem tromjesečju dulje vrijeme uzimale benzodiazepine mogu pri rođenju imati znakove apstinencijskog sindroma.

Žene u plodnom razdoblju treba upozoriti da prekinu uzimanje ako zatrudne, odnosno planiraju imati dijete.

Dojenje

Dojiljama se lijek ne daje osim u nužnim slučajevima, ali tada ne smiju dojiti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fluzepam značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Fluzepam smanjuje psihofizičke sposobnosti, posebice pri istodobnom konzumiranju alkohola ili uzimanju lijekova koji inhibiraju središnji živčani sustav. Može uzrokovati pospanost, umor, smanjenu prisebnost i smetnje vida. Zato bolesnik ne smije upravljati motornim vozilima ili strojevima i obavljati druge vrste opasnih poslova barem 8 sati od uzete doze Fluzepama. Liječnik i ljekarnik moraju na to upozoriti bolesnika.

4.8. Nuspojave

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Nuspojave su prikazane prema organskim sustavima i učestalosti:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

- vrlo rijetko: leukopenija, granulocitopenija

Psihijatrijski poremećaji

- često: pospanost
- manje često: uzrujanost, anksioznost, razdražljivost
- vrlo rijetko: euforija, depresija, konfuzija, halucinacije, noćne more, apatija, smanjena budnost, promjene libida, neprimjereno ponašanje, paradoksalne reakcije

Poremećaji živčanog sustava

- često: omaglica, vertigo, teturanje i nekoordinirani pokreti
- manje često: glavobolja, poremećaji pamćenja (amnezija)
- vrlo rijetko: nesvjestica, nerazgovijetan govor, nemir

Poremećaji oka

- rijetko: poremećaji vida, otežano fokusiranje

Srčani poremećaji

- manje često: palpitacije

Krvožilni poremećaji

- vrlo rijetko: hipotenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

- manje često: bol u grudima
- vrlo rijetko: nedostatak zraka/kratkoća daha

Poremećaji probavnog sustava

- manje često: žgaravica, mučnina, povraćanje, konstipacija, proljev, bol u abdomenu, anoreksija
- vrlo rijetko: suha usta, pojačana salivacija, poremećaji okusa

Poremećaji jetre i žuči

- vrlo rijetko: žutica

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- vrlo rijetko: znojenje, svrbež, urtikarija, osip kože

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

- rijetko: mišićna slabost

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

- rijetko: otežani početak mokrenja

Pretrage

- vrlo rijetko: povišeni AST i ALT, ukupni i direktni bilirubin te alkalna fosfataza

Kod svih benzodiazepina iznimno može doći do paradoksalne reakcije i u tom slučaju liječenje treba prekinuti. (vidjeti dio 4.4.).

Benzodiazepini mogu već nakon nekoliko tjedana terapije prouzročiti psihičku i fizičku ovisnost. Kada nastane fizička ovisnost, pri iznenadnom prekidu liječenja mogu se pojaviti povratna nesanica i apstinencijski sindrom. U takvom slučaju dnevne doze valja postupno smanjivati.

Kao i kod drugih benzodiazepina, može se razviti tolerancija.

U slučaju pojave teških nuspojava, liječenje treba prekinuti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Znakovi prekomjernog doziranja flurazepama očituju se kao pojačani farmakološki učinci, osobito kao povećana pospanost, smušenost, amnezija, ometana koordinacija, oslabljeni refleksi, smetnje disanja i koma.

Liječenje

Bolesniku treba isprati želudac te dati aktivni ugljen. Nesvjesnog bolesnika potrebno je prethodno intubirati. Potreban je nadzor funkcije srca i disanja.

Flumazenil je djelotvoran specifični antidot. Budući da je njegov učinak bitno kraći od učinka flurazepama, bolesnika treba nadzirati još više sati nakon buđenja i po potrebi ponoviti doze flumazenila. Primjena flumazenila izbjegava se u bolesnika s epilepsijom u kojih može potaknuti napad konvulzija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, derivati benzodiazepina; ATK oznaka: N05CD01

Mehanizam djelovanja

Benzodiazepini djeluju preko specifičnih benzodiazepinskih receptora, koji su najbrojniji u limbičkom sustavu, hipotalamusu, malom mozgu i korpus striatumu. Ti receptori i GABA receptori tvore anatomsku i funkcionalnu jedinicu. Nakon vezanja flurazepama na receptor povećava se transmisija GABA-e i inhibicija u središnjem živčevlju.

Flurazepam pospješuje fiziološki mehanizam uspavlivanja kočenjem podražaja koji dolaze iz osjećajne, osjetilne, autonomne i motoričke sfere. Bolesnik prelazi u prvu fazu spavanja bez da pritom dođe do inhibiranja fiziološkog sustava budnosti. Na taj način omogućuje normalno uspavljivanje, lagano buđenje, ponovno lagano uspavljivanje i normalne snove.

Farmakodinamički učinci

Značajno farmakološko djelovanje benzodiazepina je anksiolitičko, hipnotičko, mišićno relaksantno i antikonvulzivno.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Flurazepam se brzo apsorbira i najveće serumske koncentracije postiže za 30 do 60 minuta.

Distribucija

Na bjelančevine u plazmi veže ga se 97%.

Biotransformacija

Flurazepam se u jetri razgrađuje u dva glavna metabolita: N-1-dezalkilflurazepam i N-1-hidroksietilflurazepam. Oba metabolita su farmakološki aktivnija od samog flurazepama. Srednje poluvrijeme izlučivanja za flurazepam iznosi 2,3 sata, za dezalkil metabolite iznosi 47 do 100 sati, a za hidroksietil metabolite 16 sati.

Eliminacija

Preko bubrega se izlučuje 80% doze, i to 50% doze za 24 sata. Stolicom ga se izluči približno 10%. Stanje ravnoteže u plazmi postiže za nekoliko (2 do 3) dana. Izlučivanje nakon prekida davanja je brzo.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Testovi akutne toksičnosti na laboratorijskim životinjama pokazali su da je flurazepam umjereno toksičan nakon peroralnog davanja. Vrijednosti LD₅₀ bile su 596 mg/kg za miševе i 879 mg/kg za štakore. Srednje letalne doze bile su nakon supkutanog davanja 440 i 859 mg/kg te nakon intraperitonealnog davanja 186 i 152 mg/kg. Jednokratno davanje flurazepama u visokim dozama miševima, štakorima i mačkama uzrokuje uznemirenost (kloničke konvulzije) nakon čega slijedi opća depresija. Nakon davanja uvijek dolazi do smrtnih konvulzija.

Studije kronične toksičnosti pokazale su da je flurazepam, apliciran intravenski ili peroralno brojnim vrstama životinja, malo toksičan.

Dugotrajno davanje flurazepama u hrani uzrokovalo je signifikantno sniženje broja uspješnih parenja i signifikantno smanjenje frekvencije vaginalnih estrusa u miševa.

Peroralno davanje flurazepama nije utjecalo na tijek graviditeta u miševa, štakora i kunića te nije uzrokovalo teratogene i postnatalne promjene u mladunčadi. Samo su u jednoj studiji ustanovljene promjene ponašanja u mladunčadi čije su majke tijekom graviditeta dobivale flurazepam.

Ustanovljeno je da flurazepam nema mutagenih ili karcinogenih učinaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra kapsule:

Laktoza hidrat
Kukuruzni škrob
Talk
Magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

Titanijev dioksid (E171)
Željezov oksid, crni (E172)
Želatina
Boja *Sunset yellow FCF* (E110) i boja *Quinoline yellow* (E104) – samo za 15 mg tvrde kapsule
Boja *Brilliant black BN* (E151) – samo za 30 mg tvrde kapsule

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC//Al): 10 tvrdih kapsula, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fluzepam 15 mg tvrde kapsule: HR-H-060617353

Fluzepam 30 mg tvrde kapsule: HR-H-525065565

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. svibnja 1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. prosinca 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. srpnja 2020.