

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

▲
Demetrin[®], 10 mg, tablete

INN: prazepam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg prazepama.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.
Jedna tableta sadrži 93,6 mg laktoza, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Svetloplave, okrugle, bikonveksne tablete, koje sa jedne strane imaju utisnutu oznaku DEM, a sa druge podeonu liniju.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Anksioznost

Benzodiazepini su indikovani samo za lečenje teških poremećaja koji onesposobljavaju ili dovode do prekomerne iznurenosti pacijenta.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Anksioznost

Trajanje terapije prazepamom treba da bude najkraće moguće. Tokom terapije treba redovno kontrolisati stanje pacijenta da bi se procenila potreba za daljim lečenjem, naročito ukoliko pacijent nema simptome. Ukupno trajanje terapije ne treba da bude duže od 4 - 6 nedelja, uključujući i period postepenog smanjenja doze leka.

U pojedinim slučajevima može biti neophodno duže lečenje od maksimalno preporučenog; u tom slučaju, neophodno je pažljivo i redovno praćenje zdravstvenog stanja pacijenta.

Odrasli (od 18 godina i stariji)

Uobičajena dnevna doza iznosi 30 mg u jednoj ili u podeljenim dozama. Doza prazepama se određuje individualno, prema terapijskom odgovoru pacijenta, u rasponu od 10 do 60 mg na dan.

Preporučuje se primena najmanje doze za kontrolu simptoma anksioznosti. Uobičajeno trajanje terapije je do 4 nedelje.

Stariji ili iscrpljeni pacijenti

Kod starijih ili iscrpljenih pacijenata, kao i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega, počinje se sa malom inicijalnom dozom, nakon čega se doza postepeno povećava u skladu sa terapijskim odgovorom pacijenta. Na taj način se može sprečiti pojava ataksije ili prekomerne sedacije. Polovina uobičajene doze za odrasle je obično dovoljna za postizanje terapijskog odgovora kod ove grupe pacijenata.

Pacijente treba redovno pratiti na početku i u toku lečenja da bi se, ukoliko je neophodno, smanjila doza ili učestalost primene leka i sprečilo predoziranje usled kumulacije (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena prazepam kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina.

Način primene

Oralna primena.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na prazepam (ili na druge benzodiazepine) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Miastenija gravis
- Teška respiratorna insuficijencija
- Sindrom apnee u snu
- Teška insuficijencija jetre

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tolerancija

Kod ponovljene primene benzodiazepina, tokom nekoliko nedelja, može doći do smanjenja efikasnosti njihovog hipnotičkog dejstva.

Intolerancija

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozo-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Zavisnost

Primena benzodiazepina može da izazove fizičku i psihičku zavisnost. Rizik raste sa povećanjem doze i dužinom primene leka, a takođe, je veći kod pacijenata sa drugim bolestima zavisnosti, kao što su alkoholizam i zavisnost od lekova.

Ukoliko dođe do pojave fizičke zavisnosti, nagli prekid terapije izaziva pojavu apstinencijalnih simptoma (sindrom obustave) kao što su: glavobolja, bol u mišićima, izražena anksioznost, napetost, nemir, konfuzija i razdražljivost.

U teškim slučajevima mogu nastati derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, ukočenost i utrnulost ekstremiteta, preosetljivost na svetlost, buku i fizički kontakt, halucinacije ili epileptični napadi.

Rebound insomnija i anksioznost

Kod naglog prekida terapije benzodiazepinima može doći do prolaznog sindroma sa izraženijim simptomima zbog kojih je i započeta terapija benzodiazepinima (*rebound* fenomen). *Rebound* fenomen može biti praćen i drugim reakcijama koje uključuju promenu raspoloženja, anksioznost ili poremećaj sna i uznemirenost.

Imajući u vidu da je rizik od fenomena obustave/*rebound* fenomena veći kod naglog prekida terapije, preporučuje se postepeno smanjenje doze prazepamama.

Trajanje terapije

Trajanje terapije treba da bude najkraće moguće (videti odeljak 4.2) i ne duže od 4 do 6 nedelja, uključujući period postepenog smanjenja doze. Ukoliko je neophodno da lečenje traje duže od preporučenog, treba redovno kontrolisati zdravstveno stanje pacijenta.

Pre početka terapije treba informisati pacijenta da je trajanje terapije prazepamom ograničeno i detaljno objasniti način postepenog smanjenja doze. Takođe je veoma važno da pacijent bude svestan mogućnosti nastanka *rebound* fenomena, čime se smanjuje uznemirenost u slučaju nastanka ovih simptoma za vreme prekida terapije.

Kod primene benzodiazepina kratkog dejstva, sindrom obustave se može manifestovati u intervalu između doza, naročito ukoliko se primenjuju velike doze leka.

Kod primene benzodiazepina dugog dejstva, potreban je oprez kod prelaska na benzodiazepine kratkog dejstva zbog opasnosti od pojave apstinencijalnih simptoma.

Kod pacijenata na terapiji prazepamom tokom dužeg vremenskog perioda, neophodno je periodično vršiti laboratorijsko ispitivanje krvi i funkcije jetre.

Amnezija

Benzodiazepini mogu da izazovu pojavu anterogradne amnezije, koja se najčešće javlja nekoliko sati od primene leka. U cilju smanjenja rizika od pojave anterogradne amnezije, nakon primene leka pacijenti treba da stvore uslove za neometan san u trajanju od 7 - 8 sati (videti odeljak 4.8).

Psihijatrijske i "paradoksalne" reakcije

Kod primene benzodiazepina može doći do pojave: psihomotornog nemira, agitacije, razdražljivosti, agresivnosti, deluzija, besa, noćnih mora, halucinacija, psihoza, neadekvatnog ponašanja i drugih poremećaja ponašanja. Ukoliko se neka od ovih reakcija javi, terapiju treba prekinuti.

Ove reakcije se češće javljaju kod dece i starijih.

Posebne grupe pacijenata

Ne treba primenjivati benzodiazepine kod dece, osim kada je to strogo indikovano. U tim slučajevima trajanje terapije treba da bude najkraće moguće.

Kod starijih pacijenata treba primeniti smanjene doze prazepamama (videti odeljak 4.2). Takođe, manje doze se preporučuju kod pacijenata sa hroničnom respiratornom insuficijencijom, zbog rizika od pojave respiratorne depresije. Benzodiazepini nisu indikovani za lečenje pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre, jer mogu da izazovu pojavu encefalopatije. Usled miorelaksantnog dejstva benzodiazepina, preporučuje se oprez kod starijih pacijenata zbog rizika od pada i fraktura (npr. fraktura kuka).

Benzodiazepini se ne preporučuju za primarnu terapiju psihoza.

Benzodiazepini ne treba da se primenjuju samostalno u terapiji depresije ili anksioznosti udružene sa depresijom (mogu da izazovu suicidalno ponašanje).

Benzodiazepine treba veoma oprezno primenjivati kod pacijenata sa zavisnošću od alkohola i lekova u anamnezi.

Istovremena primena benzodiazepina i opioida može dovesti do duboke sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Potrebna je primena ograničenih doza i minimalna dužina terapije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ne preporučuje se istovremena primena prazepama sa alkoholom zbog potenciranja sedativnog dejstva, što negativno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Treba voditi računa kod kombinovane primene sa CNS depresorima.

Dodatno depresivno dejstvo na CNS, može se javiti kod istovremene primene benzodiazepina, uključujući prazepam, sa drugim depresorima CNS-a kao što su opioidi, antipsihotici (neuroleptici), hipnotici, anksiolitici/sedativi, antidepresivi, narkotički analgetici, antiepileptici, anestetici i sedativni antihistaminici (videti odeljak 4.4).

Kod istovremene primene sa narkotičkim analgeticima može doći do pojave euforije, što povećava psihičku zavisnost.

Lekovi koji inhibiraju određene enzime jetre (naročito citohrom P450) mogu pojačati dejstvo benzodiazepina. U manjem stepenu se ovo odnosi i na benzodiazepine koji se metabolišu samo procesom konjugacije.

CYP3A4 inhibitori mogu da smanje metabolizam prazepama i povećaju njegov potencijal toksičnosti.

Oralni kontraceptivi mogu da pojačaju dejstva prazepama na taj način što inhibiraju oksidativni metabolizam, a samim tim povećavaju koncentraciju u serumu istovremeno primenjenih benzodiazepina koji podležu oksidaciji. Kod pacijenata koji su na terapiji oralnim kontraceptivima treba obratiti pažnju na pojačana dejstva prazepama.

Zbog toga se preporučuje oprez kod kombinovane primene oralnih kontraceptiva sa prazepamom.

Benzodiazepine treba sa oprezom istovremeno primenjivati sa klozapinom zbog mogućeg aditivnog depresivnog dejstva na CNS. Kod pacijenata koju su klozapin primali istovremeno sa ili nakon terapije benzodiazepinima, retko su zabeleženi teška konfuzija, hipotenzija i respiratorna depresija. Kod pacijenata na istovremenoj terapiji sa klozapinom, početne doze benzodiazepina treba da budu otprilike upola manje od uobičajene doze do postizanja terapijskog odgovora pacijenta.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o bezbednoj primeni prazepama u trudnoći, niti postoje dokazi iz studija na životinjama da ova primena nema štetna dejstva. Studije primene benzodiazepina na eksperimentalnim životinjama su pokazale neznatno dejstvo na fetus, dok je nekoliko drugih studija pokazalo kasne poremećaje ponašanja kod potomstva koje je bilo izloženo benzodiazepinima *in utero*.

Nedovoljno kontrolisanih studija sa prazepamom je sprovedeno kod trudnica. Podaci koji se odnose na teratogenost povezanu sa izloženošću benzodiazepinima kod ljudi su nedosledni. Postoje podaci iz ranije sprovedenih studija da *in utero* izloženost benzodiazepinima može biti povezana sa kongenitalnim malformacijama. Kasnije studije nisu pružile dovoljno jasan dokaz o povezanosti primene benzodiazepina i razvoja ovih defekta. U slučajevima kod kojih je dokazana povezanost, izloženost benzodiazepinima se desila uglavnom u prvom trimestru trudnoće. Hronična primena za vreme poslednjeg trimestra može biti povezana sa intrauterinim poremećajem rasta. Primena tokom poslednjeg trimestra do porođaja je povezana sa neonatalnim komplikacijama uključujući respiratorni distres sindrom, sindrom mlitavosti kod novorođenčadi (hipotonija, letargija i otežano sisanje) i simptome sindroma obustave leka (tremor, iritabilnost, hipertenzija, dijareja/povraćanje i snažno sisanje). Ukoliko se benzodiazepini primenjuju za vreme trudnoće ili se trudnoća utvrdi za vreme primene benzodiazepina, pacijent treba da bude upoznat sa mogućim štetnim dejstvima po fetus.

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Ne preporučuje se primena prazepama tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontracepciju.

Odojčad majki koje su bile na hroničnoj terapiji benzodiazepinima u kasnijoj fazi trudnoće mogu razviti fizičku zavisnost sa rizikom od pojave apstinencijalnih simptoma u postnatalnom periodu.

Dojenje

Imajući u vidu veličinu molekula, prazepam i njegovi metaboliti se verovatno izlučuju u majčino mleko zbog čega prazepam ne treba primenjivati u periodu dojenja.

Plodnost

Studije na pacovima su pokazale smanjenje plodnosti i mogućnosti začeća u većim dozama (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Demetrin ima snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti; za vreme terapije ovim lekom nije dozvoljeno upravljanje motornim vozilima ni rad sa mašinama.

Sedacija, amnezija, poremećaj koncentracije i mišićne funkcije mogu nepovoljno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kod nedovoljne dužine sna, verovatnoća od poremećaja pažnje može biti povećana (videti odeljak 4.5).

4.8. Neželjena dejstva

Zabeležena su sledeća neželjena dejstva koja su karakteristična za benzodiazepine:

Psihijatrijski poremećaji: konfuzija, živopisni snovi, smanjena emotivnost, redukovana opreznost.

Poremećaji nervnog sistema: ataksija, vrtoglavica, glavobolja, razdražljivost, ošamućenost, nerazgovetan govor, sinkopa, tremor, pospanost (kada se lek primenjuje kao hipnotik treba eksplicitno naglasiti: pospanost u toku dana).

Poremećaji oka: zamućen vid /duple slike

Kardiološki poremećaji: palpitacije

Gastrointestinalni poremećaji: suvoća usta, gastrointestinalna nelagodnost

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: znojenje, svrab, reakcije na koži

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva: bol u zglobovima, slabost mišića

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema: genitourinarne tegobe

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene: umor, oticanje stopala

Ispitivanja: pad krvnog pritiska, povećanje telesne mase, prolazni i reverzibilni poremećaj funkcionalnih testova jetre

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki: promene libida.

Ostala neželjena dejstva:

Amnezija

Kod primene prazepama u terapijskim dozama, može doći do pojave anterogradne amnezije. Rizik raste kod primene većih doza. Amnezija može biti povezana sa poremećajem ponašanja (videti odeljak 4.4).

Depresija

Prikrivena, već postojeća depresija, može se ispoljiti prilikom primene benzodiazepina.

Psihijatrijske i "paradoksalne" reakcije

Kod primene benzodiazepina ili srodnih lekova se mogu javiti: psihomotorni nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, deluzija, bes, košmari, halucinacije, psihoze, neadekvatno ponašanje i drugi poremećaji ponašanja. Kod primene prazepama ova neželjena dejstva mogu da budu veoma teška. Ove reakcije se češće javljaju kod dece i starijih.

Zavisnost

Primena prazepama (čak i u terapijskim dozama) može da dovede do pojave fizičke zavisnosti: prekid terapije može da izazove pojavu apstinencijalnih simptoma ili *rebound* fenomena (videti odeljak 4.4). Može se javiti i psihička zavisnost. Prijavljena je pojava zloupotrebe benzodiazepina.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Kao i kod predoziranja drugim benzodiazepinima, predoziranje prazepamom ne ugrožava život pacijenta osim ukoliko nije došlo do kombinovane primene sa drugim depresorima CNS (uključujući alkohol).

Kod terapije predoziranja bilo kojim lekom, treba imati na umu mogućnost uzimanja više lekova.

Nakon predoziranja sa bilo kojim lekom, potrebno je indukovati povraćanje (u roku od sat vremena od ingestije) ukoliko je pacijent svestan ili uraditi gastričnu lavažu uz zaštitu prohodnosti disajnih puteva ukoliko je pacijent bez svesti. Ukoliko izazivanje povraćanja nije dovelo do poboljšanja, treba primeniti aktivni ugalj u cilju smanjenja resorpcije. Posebnu pažnju treba obratiti na respiratornu i kardiovaskularnu funkciju u uslovima intenzivne nege.

Predoziranje benzodiazepinima se obično manifestuje različitim stepenom depresije CNS - od pospanosti do kome. Kod lakšeg stepena predoziranja simptomi uključuju pospanost, mentalnu konfuziju i letargiju, dok kod težeg trovanja može doći do pojave ataksije, hipotonije, hipotenzije, respiratorne depresije, retko kome i veoma retko smrti.

Kao antidot može se primeniti flumazenil. Flumazenil, specifični antagonist benzodiazepinskih receptora je indikovano za potpuno ili delimično poništavanje sedativnog dejstva benzodiazepina i može se koristiti kod dokazanog predoziranja ili sumnje na predoziranje. Flumazenil se koristi kao dodatna, a ne kao primarna terapija predoziranja benzodiazepinima. Pacijente na terapiji flumazenilom treba pratiti određeni period nakon terapije zbog moguće ponovne sedacije, respiratorne depresije i drugih rezidualnih efekata

benzodiazepina. Pri propisivanju leka treba voditi računa o riziku od konvulzija usled primene flumazenila, naročito kod pacijenata na dugoročnoj terapiji benzodiazepinima i periodičnog predoziranja antidepresivima. Pažljivo pročitajte uputstvo za primenu flumazenila.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psiholeptici, derivati benzodiazepina

ATC šifra: N05BA11

Za farmakološka dejstva prazepam je uglavnom odgovoran norprazepam koji nastaje od prazepam nakon njegovog prvog prolaska kroz jetru. Zbog toga je klinička aktivnost prazepam slična drugim benzodiazepinima.

Prazepam poseduje anksiolitička, sedativna, antikonvulzivna i centralna miorelaksantna svojstva.

Prazepam je derivat benzodiazepina. Studije na zdravim ispitanicima su pokazale da prazepam deluje depresivno na CNS. Benzodiazepini deluju na nivou limbičkog, talamičkog i hipotalamičkog sistema u CNS-u i mogu izazvati različiti stepen CNS depresije uključujući sedaciju, hipnozu, relaksaciju skeletnih mišića i antikonvulzivnu aktivnost. Skoriji podaci pokazuju da benzodiazepini ostvaruju svoje dejstvo kroz stimulaciju kompleksa gama-aminobuterne kiseline (GABA) – benzodiazepin receptora. GABA je inhibitorni neurotransmiter koji svoje dejstvo ostvaruje preko specifičnih podtipova receptora poput GABA-A i GABA-B. GABA-A je primarni podtip receptora u CNS i veruje se da učestvuje u mehanizmu dejstva anksiolitika i sedativa.

Smatralo se da su specifični podtipovi benzodiazepinskih receptora (BNZ) pripojeni GABA-A receptorima. Tri tipa BNZ receptora se nalaze u CNS-u i drugim tkivima; BNZ₁ receptori su smešteni u cerebelumu i cerebralnom korteksu, BNZ₂ receptori u cerebralnom korteksu i kičmenoj moždini i BNZ₃ receptori u perifernim tkivima. Smatra se da aktivacija BNZ₁ receptora posreduje u izazivanju sna dok aktivacija BNZ₂ receptora dovodi do mišićne relaksacije, ima antikonvulzivnu aktivnost, utiče na motornu koordinaciju i pamćenje. Benzodiazepini se nespecifično vezuju za BNZ₁ i BNZ₂ receptore koji na kraju pojačavaju dejstvo GABA. Za razliku od barbiturata koji pojačavaju GABA odgovor, produženjem vremena tokom koga su otvoreni kanali za prolazak hloridnih jona, benzodiazepini pojačavaju dejstvo GABA povećanjem GABA afiniteta za GABA receptore. Vezivanjem GABA na određeno mesto dolazi do otvaranja hloridnih kanala što uzrokuje hiperpolarizaciju ćelijske membrane koja sprečava dalju ekscitaciju ćelije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Prazepam je dugodelujuć benzodiazepin. Prosečno poluvreme eliminacije glavnog aktivnog metabolita norprazepama, izmereno kod ispitanika nakon primene prazepam u dozi od 10 mg tri puta dnevno tokom jedne nedelje, iznosi 63sata (± 15 SD) pre i 70 sati (± 10 SD) nakon višestrukog doziranja – što ne predstavlja značajnu razliku. Ponovljeno doziranje će dovesti do kumulacije metabolita leka.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogenost, mutagenost, poremećaj fertiliteta

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Prazepam primenjen tokom trudnoće doveo je do pobačaja kod kunića u dozi većoj od 25 mg/kg, uginuće kod pacova i uginuća i malformacija kod njihovih fetusa u dozi većoj od 1000 mg/kg. Teratogeni efekti kod pacova i pobačaja kod kunića su se javili pri primeni doza koje su 162 puta i 8 puta veće od doza koje se primenjuju kod ljudi, bazirano na telesnoj površini.

Prazepam je smanjio plodnost kod mužjaka pacova u dozi od 1000 mg/kg, moguće putem uticaja na spermatogenezu i smanjio je plodnost i začće kod ženki pacova u dozi većoj od 80 mg/kg.

U prenatalnim i postnatalnim studijama na pacovima, primena prazepama u dozi većoj od 25 mg/kg povećala je mortalitet potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Celuloza, mikrokristalna (Avicel PH 101)
- Laktoza, monohidrat
- Skrob, kukuruzni
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat
- Blue lack E 132 C.I. 73015

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 10 tableta (ukupno 20 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00781-18-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.12.1976.

Datum poslednje obnove dozvole: 01.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.