

1.3.1	Flurazepam monohydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Fluzepam 15 mg trde kapsule
Fluzepam 30 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 15 mg ali 30 mg flurazepamijevega klorida, kar ustreza 13,71 mg oziroma 27,42 mg flurazepama.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

	15 mg kapsule	30 mg kapsule
laktoza	85 mg	70 mg
sončno rumeno FCF (E110)	0,002 mg	/
črno PN (E151)	/	0,27 mg
kinolinsko rumeno (E104)	0,221 mg	/

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsule po 15 mg: telo kapsule je rumene, pokrovček pa sive barve, vsebina kapsule je prašek bele do skoraj bele barve.

Kapsule po 30 mg: telo kapsule je črne, pokrovček pa sive barve, vsebina kapsule je prašek bele do skoraj bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Fluzepam priporočamo pri:

- vseh vrstah nespečnosti, za katere je značilno težavno uspanje, pogosto zburjanje ponoči in/ali prezgodnje jutranje zburjanje,
- pravi nespečnosti,
- slabih spalnih navadah,

vseh akutnih in kroničnih boleznih, ki jih spremlja nespečnost.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje je individualno, odvisno od resnosti simptomov, bolnikove starosti in njegovega stanja. Zdravljenje naj bo omejeno na čim krajše obdobje (največ 4 tedne, vključen je tudi čas postopnega zmanjševanja odmerkov).

Pri daljšem zdravljenju ponovno presodimo resnost simptomov in bolnikovo stanje.

Odrasli

Priporočeni odmerek za odrasle je 30 mg zvečer pred spanjem. Pri bolnišničnem zdravljenju lahko odmerek povečamo do 60 mg.

1.3.1	Flurazepam monohydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Po nekaj tednih, glede na potek zdravljenja, le-tega poskusimo prekiniti. Prekinjamo ga vedno postopno. Zdravljenje do 4 tednov praviloma ne povzroča težav, izjemoma je potrebno dolgotrajnejše zdravljenje.

Pri benzodiazepinih s srednje dolgim razpolovnim časom (tudi pri flurazepamu) se običajno 2 do 3 dni po nenadni prekinitvi zdravljenja pojavijo odtegnitveni simptomi. Pogostejši so pri dolgotrajno zdravljenih bolnikih in tistih, ki so jemali velike odmerke.

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom priporočamo polovične odmerke. Priporočeni odmerek je 15 mg zvečer pred spanjem.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Fluzepam pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Kapsule so namenjene za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, oz. na druge benzodiazepine, akutni glavkom z ozkim zakotjem, miastenija gravis, hujše jetrno ali ledvično odpovedovanje, hude dihalne motnje ali sindrom zastoja dihanja med spanjem, akutna intoksikacija z alkoholom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Po zaužitju zdravila Fluzepam mora imeti bolnik na voljo vsaj 7 do 8 ur časa za spanje. Zaradi povečane zaspanosti je prepovedano upravljati vozila ali stroje in opravljati druge vrste nevarnih opravil, če od zaužitja Fluzepama ni minilo vsaj 8 ur.

Pri starejših bolnikih upoštevamo njihovo povečano občutljivost za zdravila, zato naj bodo odmerki prilagojeni. Pri bolnikih z jetrnimi in ledvičnimi okvarami ter pri bolnikih s kronično respiratorno insuficienco odmerke ustrezno zmanjšamo. Previdnost je potrebna pri bolnikih s kronično psihozo in pri bolnikih s porfirijo.

Včasih se pojavita fizična in psihična odvisnost, občasno lahko že po nekaj tednih zdravljenja.

Tveganje za nastanek odvisnosti se povečuje s trajanjem zdravljenja in velikostjo odmerka. Ljudi, ki so nagnjeni k zlorabi psihoaktivnih učinkovin, kot so odvisniki od alkohola, mamil in tablet, ter bolnike z osebnostnimi motnjami, moramo zato med zdravljenjem skrbno nadzorovati.

Pri nastanku fizične odvisnosti se pri nenadni prekinitvi zdravljenja lahko pojavita povratna nespečnost in odtegnitveni sindrom (glavobol, bolečine v mišicah, prestrašenost, napetost, razdražljivost, zmedenost, depresivnost, nemir, preobčutljivost za hrup in svetlobo), zato je potrebno postopno prenehanje jemanja. Bolnika opozorimo na prehodnost takega stanja.

Obstaja možnost razvoja tolerance.

Pri vseh benzodiazepinih se izjemoma, zlasti pri starejših bolnikih, lahko pojavi paradokсна reakcija. Ob pojavu vznemirjenosti, razburjenosti, vzdraženosti, napadalnosti, jezavosti, hiperaktivnosti in nespečnosti zdravljenje prekinemo.

Tveganje zaradi sočasne uporabe opioidov

Sočasna uporaba zdravila Fluzepam in opioidov lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj se sedativna zdravila, kot so benzodiazepini, ali sorodna zdravila, kot je zdravilo Fluzepam, lahko sočasno predpisujejo z opioidi le pri bolnikih, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Pri odločitvi, da se zdravilo Fluzepam predpiše sočasno z opioidi, je treba uporabiti

1.3.1	Flurazepam monohydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti kar se da kratko (glejte tudi splošna priporočila za odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zelo priporočljivo je tudi naročiti bolnikom in (kjer je to smiselno) njihovim skrbnikom, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Laktoza

Zdravilo Fluzepam vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Azo barvila kinolinsko rumeno (E104), sončno rumeno FCF (E110) in črno PN (E151)

Zdravilo Fluzepam 15 mg trde kapsule vsebuje kinolinsko rumeno (E104) in sončno rumeno FCF (E110), zdravilo Fluzepam 30 mg trde kapsule pa črno PN (E151). Azo barvila lahko povzročijo alergijske reakcije. Kinolinsko rumeno (E104) in sončno rumeno FCF (E110) imata lahko neželen vpliv na aktivnost in pozornost pri otrocih.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno pitje alkoholnih pijač okrepi sedativno delovanje flurazepama.

Zdravila, ki na osrednje živčevje delujejo zaviralno (antipsihotiki, antidepresivi, drugi anksiolitiki in hipnotiki, antiepileptiki, narkotični analgetiki, anestetiki, sedativni antihistaminiki, zaviralci MAO), lahko okrepijo sedativno delovanje flurazepama, zato moramo biti pri kombiniranem zdravljenju previdni.

Cimetidin, eritromicin in ketokonazol povečajo učinek benzodiazepinov, rifampicin pa ga zmanjša. Benzodiazepini zmanjšajo učinek levodope.

Opioidi

Sočasna uporaba sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini, ali sorodna zdravila, kot je zdravilo Fluzepam, z opioidi poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt zaradi aditivnega depresivnega učinka na osrednje živčevje. Odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Flurazepama med nosečnostjo ne priporočamo, le v nujnih primerih, kadar pričakovana korist za mater opravičuje tveganje za plod.

Zdravilo lahko škodljivo vpliva na plod oziroma otroka, zlasti v prvem in tretjem trimesečju nosečnosti (v primeru slednjega se lahko pojavijo neredni srčni utripi, hipotonija, oslabljen sesalni refleks in depresija dihanja pri novorojenčku). Novorojenčki mater, ki so v zadnjem trimesečju benzodiazepine jemale dalj časa, imajo lahko ob rojstvu znake odtegnitvenega sindroma.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi opozorimo, naj jemanje prekinejo, če zanosijo oziroma nameravajo zanositi.

Dojenje

Doječim materam zdravilo odmerimo le v nujnih primerih, a takrat ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Fluzepam ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Fluzepam, zlasti pri sočasnem pitju alkohola ali jemanju zdravil, ki zavirajo osrednje živčevje, zmanjša psihofizične sposobnosti. Povzroči lahko zaspanost, utrujenost, zmanjšano zbranost

1.3.1	Flurazepam monohydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

in motnje vida. Bolnik zato vsaj 8 ur po zaužitju odmerka zdravila Fluzepam ne sme upravljati motornih vozil ali strojev ter opravljati drugih vrst nevarnih opravil. Zdravnik in farmacevt morata bolnika na to opozoriti.

4.8 Neželjeni učinki

Neželjeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Fluzepam, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema				levkopenija, granulocitopenija
Psihiatrične motnje	dremavost	živčnost, zaskrbljenost, razdražljivost		evforija, depresija, zmedenost, halucinacije, nočne more, otopelost, zmanjšana čuječnost, spremembe v libidu, neprimerno vedenje, paradokсне reakcije
Bolezni živčevja	omotica, vrtoglavica, opotekanje in neusklajenost gibov	glavobol, motnje spomina (amnezija)		omedlevica, zatikajoč govor, nemirnost
Očesne bolezni			motnje vida, težave s fokusiranjem	
Srčne bolezni		palpitacije		
Žilne bolezni				hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bolečine v prsih		kratka sapa
Bolezni prebavil		zgaga, navzeja, bruhanje, zaprtje, driska, bolečine v trebuhu, neješčnost		suha usta, povečana salivacija, motnje v okušanju
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				zlatenica
Bolezni kože in podkožja				znojenje, srbenje, urtikarija, kožni

1.3.1	Flurazepam monohydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

				izpuščaji
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mišična slabost	
Bolezni sečil			težave z začetkom mikcije	
Preiskave				povečan AST in ALT, celokupni in direktni bilirubin ter alkalna fosfataza

Pri vseh benzodiazepinih se izjemoma lahko pojavi paradokсна reakcija. V takem primeru zdravljenje prekinemo.

Benzodiazepini lahko že po nekaj tednih zdravljenja povzročijo psihično in fizično odvisnost. Pri nastanku fizične odvisnosti se pri nenadni prekinitvi zdravljenja lahko pojavita povratna nespečnost in odtegnitveni sindrom. Dnevne odmerke vedno zmanjšujemo postopno.

Tako kot pri drugih benzodiazepinih se tudi tu lahko razvije toleranca.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki prekomernega odmerka flurazepama se pokažejo kot okrepljeni farmakološki učinki, v glavnem kot povečana zaspanost, zmedenost, amnezija, motena koordinacija, oslavljeni refleksi, motnje dihanja in koma.

Bolniku izperemo želodec, pri nezavestnem po predhodni intubaciji, in mu damo aktivno oglje.

Skrbno ga nadzorujemo na oddelku za intenzivno nego; v hujših primerih, zlasti pri depresiji dihanja, mu predpišemo specifični antagonist benzodiazepinskih receptorjev flumazenil. Razpolovna doba flumazenila je približno eno uro in je krajša od razpolovne dobe flurazepama. Za vzdrževanje ustrezne stopnje zavesti je zato potrebno, najbolje v obliki infuzije, večkratno odmerjanje flumazenila.

Priporočeni začetni odmerek flumazenila je 0,3 mg intravensko. Če v 60 sekundah ne dosežemo

želenega učinka, lahko odmerke po 0,1 mg, a največ do 2 mg, ponavljamo, dokler se bolnik ne

prebudi. Enako odmerjamo tudi, če se po prebujanju ponovno pojavijo motnje zavesti. V takih

primerih se lahko odločimo tudi za intravensko infuzijo z 0,1 do 0,4 mg flumazenila na uro, odvisno

od stopnje budnosti, ki jo želimo doseči. Čeprav je flumazenil učinkovit antidot pri zastrupitvah z

benzodiazepini, ga pri bolnikih z epilepsijo, zaradi možnosti sproženja krčev, ne dajemo. Pri bolnikih,

odvisnih od benzodiazepinov, lahko flumazenil sproži odtegnitveni sindrom.

1.3.1	Flurazepam monohydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, benzodiazepini, oznaka ATC: N05CD01.

Farmakodinamični učinki

Značilno farmakološko delovanje benzodiazepinov je anksiolitično, hipnotično, mišično relaksantno in antikonvulzivno.

Mehanizem delovanja

Benzodiazepini delujejo preko specifičnih benzodiazepinskih receptorjev, ki so najštevilnejši v limbičnem sistemu, hipotalamusu, malih možganih in *corpus striatum*. Ti in receptorji GABA tvorijo anatomsko in funkcionalno enoto. Po vezavi flurazepama na receptor se povečata transmisija GABA in tudi inhibicija v osrednjem živčevju.

Flurazepam pospešuje fiziološki mehanizem uspavanja z zaviranjem dražljajev, ki prihajajo iz čustvene, čutne, avtonomne in motorične sfere. Omogoča lahko uspavanje in normalno dolžino spanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Flurazepam se hitro absorbira in največje serumske koncentracije doseže v 30 do 60 minutah.

Porazdelitev

Na beljakovine v plazmi se ga veže 97 %.

Biotransformacija in izločanje

Flurazepam se v jetrih razgradi v dva glavna presnovka: N-1-desalkilflurazepam in N-1-hidroksietilflurazepam. Oba sta farmakološko bolj aktivna kot sam flurazepam. Srednji razpolovni čas izločanja za flurazepam znaša 2,3 ure, desalkilne presnovke 47 do 100 ur, hidroksietilne presnovke pa 16 ur. 80 % odmerka se izloči preko ledvice, 50 % v 24 urah. Približno 10 % se ga izloči z blatom. Ravnovesje se vzpostavi v nekaj (2 do 3) dneh. Izločanje po prekinitvi dajanja je hitro.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave akutne toksičnosti na laboratorijskih živalih so pokazale, da je flurazepam po peroralnem dajanju zmerno toksičen. Enkratno dajanje flurazepama v visokih odmerkih povzroča pri miših, podganah in mačkah vzbujenje v obliki kloničnih konvulzij, ki jim sledi splošna depresija. Raziskave toksičnosti po večkratnem peroralnem dajanju pri živalih so pokazale, da je flurazepam malo toksičen. Dolgotrajno dajanje flurazepama v hrani je pri miših povzročilo statistično značilno znižanje števila uspešnih parjenj in frekvence vaginalnih estrusov. Peroralno dajanje flurazepama med organogenezo v odmerkih, od 8- do 75-krat višjih od običajnih humanih odmerkov, ni vplivalo na potek brejosti pri miših, podganah in kuncih in ni povzročilo teratogenih in postnatalnih sprememb pri mladičih. Ugotovili so, da flurazepam ali njegovi metaboliti nimajo mutagenih ali karcinogenih učinkov. Predklinične učinke flurazepama so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

1.3.1	Flurazepam monohydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Vsebina kapsule:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsule:

titanov dioksid (E171)
črni železov oksid (E172)
želatina (E441)
kinolinsko rumeno (E104) – v kapsulah po 15 mg
sončno rumeno FCF (E110) – v kapsulah po 15 mg
črno PN (E151) – v kapsulah po 30 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, PVC-folija): 10 trdih kapsul po 15 mg, v škatli.
Pretisni omot (Al-folija, PVC-folija): 10 trdih kapsul po 30 mg, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00641/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992
Datum zadnjega podaljšanja: 15. 2. 2012

1.3.1	Flurazepam monohydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 8. 2018