

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 13620-22	12.04.06
700/04.07.06	Менд.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарството

Tetrazepam – MIP 25, Tetrazepam – MIP 50, Tetrazepam – MIP 100
Тетразепам – MIP 25, Тетразепам – MIP 50, Тетразепам – MIP 100

2. Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество: Tetrazepam

1 таблетка Tetrazepam – MIP 25 съдържа: Лекарствено вещество Tetrazepam 25 mg

1 таблетка Tetrazepam – MIP 50 съдържа: Лекарствено вещество Tetrazepam 50 mg

1 таблетка Tetrazepam – MIP 100 съдържа: Лекарствено вещество Tetrazepam 100 mg

Тетразепам принадлежи към групата на 1,4-бензодиазепините и е мускулен релаксанти.

За помощни вещества виж точка 6.1

3. Лекарствена форма

Таблетки

4. Клинични данни

4.1. Показания

- болка, причиняваща мускулно напрежение, особено, ако е причинена от нарушения в гръбначния стълб или ставите близо до втория шиен прешлен;
- спастични синдроми с патологично увеличен мускулен тонус с различна етиология;

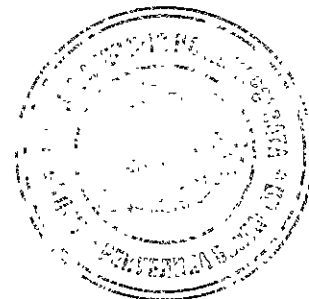
4.2. Дозировка и начин на приложение

Таблетките се приемат цели, с достатъчно количество течност.

Дозировка и продължителност на лечение

Терапията трябва да започне с ниски дози, които постепенно да се увеличават, за да се определи оптималната индивидуална доза. Основната доза може да се приеме сутрин, следобяд или вечер, в зависимост от времето на циркадния ритъм на дискомфорта.

Деца и младежите трябва да се лекуват с тетразепам само, ако индикациите са крайно наложителни (напр. в случай на тежки спастични синдроми).



25 mg

За **възрастни** началната доза е 2 таблетки Tetrazepam–MIP 25 (съответстващи на 50 mg тетразепам) дневно. Ако не се постигне желания ефект с тази доза, тя може да се увеличи с 1 таблетка Tetrazepam–MIP 25 (съответстваща на 25 mg тетразепам) дневно до постигане на желания резултат от терапията.

50 mg

За **възрастни** началната доза е 1 таблетка Tetrazepam–MIP 50 (съответстваща на 50 mg тетразепам) дневно. Ако не се постигне желаният ефект с тази доза, тя може да се увеличи с 1/2 таблетка Tetrazepam–MIP 50 (съответстваща на 25 mg тетразепам) дневно до постигане на желания резултат от терапията.

100 mg

За **възрастни** началната доза е 1/2 таблетка Tetrazepam–MIP 100 (съответстваща на 50 mg тетразепам) дневно. Ако не се постигне желаният ефект с тази доза, тя може да се увеличи с 1/4 таблетка Tetrazepam–MIP 100 (съответстваща на 25 mg тетразепам) дневно до постигане на желания резултат от терапията.

Основната дневна доза варира между 2 и 8 таблетки Tetrazepam–MIP 25, 1 и 4 таблетки Tetrazepam–MIP 50 и 1/2 до 2 таблетки Tetrazepam–MIP 100 (съответстващи на 50 до 200 mg тетразепам). В индивидуални случаи на тежка спастичност дневно може да се приложат до 16 таблетки Tetrazepam–MIP 25, 8 таблетки Tetrazepam–MIP 50, 4 таблетки Tetrazepam–MIP 100 (съответстващи на 400 mg тетразепам).

Дневната доза за **деца** по-големи от 1 година обикновено е 4 mg/kg телесно тегло тетразепам, които трябва да се разделят на 3 еднократни дози и да се дават в продължение на целия ден.

Терапията с тетразепам по възможност трябва да е максимално кратка. Само пациенти със спастичен синдром трябва да провеждат дългосрочно лечение с тетразепам, по време на което трябва да се обмисли внимателно съотношението полза - риск чрез провеждане на медицински мониторинг.

Препоръка за наблюдение

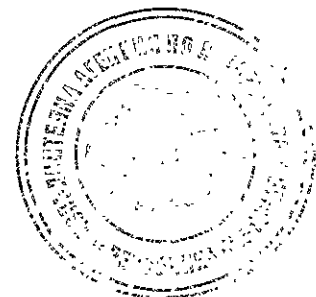
Съдържащите тетразепам лекарствени средства, трябва да се прилагат под постоянен лекарски контрол.

4.3. Противопоказания

Tetrazepam–MIP 50 (Tetrazepam–MIP 25/100) не трябва да се прилага в случай на:

- установена свръхчувствителност към бензодиазепини или към помощните съставки на продукта;
- декомпенсирана дихателна недостатъчност;

Tetrazepam–MIP 50 (Tetrazepam–MIP 25/100) трябва да се прилага внимателно в случай на: гръбначна или церебрална атаксия, миастения гравис, остра интоксикация с алкохол, както и със сънотворни лекарства, аналгетици, невролептици, антидепресанти или литий, тежки чернодробни увреждания (напр. холестатичен иктер) и синдром на сънна апнея.



Tetrazepam-MIP 25, 50, 100 трябва да се приема в изключителни случаи и само за кратък период от време, ако пациента е зависим от предизвикващи абстиненция наркотици, лекарства или алкохол.

4.4. Специални предупреждения и специални препоръки за употреба

Ежедневното приложение на Tetrazepam-MIP 50 (Tetrazepam-MIP 25/100) за период по-дълъг от няколко седмици включва риск от психична и физическа зависимост. Терапията трябва да бъде продължена само, ако индикациите са непреодолими и терапевтичните ползи са внимателно обмислени срещу рисковете от привикването и зависимостта.

След повторно приложение на бензодиазепини за период по-дълъг от няколко седмици може да се наблюдава намаляване на ефикасността (толеранс).

В началото на терапията, наблюдаващият лечението лекар, трябва да контролира индивидуалната реакция на пациентите към лекарството за установяване на евентуално предозиране, колкото се може по-рано. Това е актуално по-специално за деца, възрастни и психически лабилни пациенти, както и за пациенти с органични изменения в мозъка, кардиоваскуларна или респираторна недостатъчност, или ограничена чернодробна функция. Тези пациенти трябва да получат прецизни индивидуални инструкции за ежедневните задължения и индивидуалната програма (напр. работещите).

Съдържащите тетразепам лекарства трябва да се употребяват само по предписание и под постоянен лекарски контрол. Приложението на лекарство, предписано на друг пациент е абсолютно недопустимо.

Деца и юноши трябва да започват терапия със съдържащи тетразепам лекарства, само, ако индикациите са крайно наложителни.

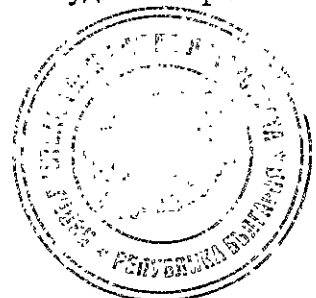
След по-дълъг период на приложение (повече от 1 седмица) Tetrazepam-MIP 25, 50, 100 се препоръчва постепенно намаляване на дозата до равнище, позволяващо купиране на клиничните симптоми.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Едновременното приложение с други централно депресиращи лекарства (напр. психоактивни лекарства, хипнотици и някои аналгетици, наркотици и антихистамини) може да доведе до взаимно усиляване на ефекта. Това особено се отнася за едновременната употреба на алкохол, който може да модифицира и усили ефектите по непредсказуем начин. Ефектът на други мускулни релаксанти може да бъде усилен.

Естеството и степента на нежеланите лекарствени реакции са непредсказуеми при пациенти, които провеждат дългосрочно лечение с други лекарства, такива като централно депресивни антихипертензивни средства, β -блокери, антикоагуланти. По тази причина лекуващият лекар трябва да провери преди лечението с тетразепам, дали пациента провежда дългосрочно лечение с гореспоменатите лекарства. В такива случаи лечението трябва да бъде внимателно обмислено, особено в началото на терапията.

Съвместното лечение с цизаприд, циметидин или омепразол може да усили и удължи ефектите на Tetrazepam-MIP 25, 50, 100.



4.6. Бременност и кърмене

Tetrazepam-MIP 25, 50, 100 трябва да се използва по време на бременност само след внимателна преценка на съотношението полза/риск, защото до момента няма информация за употреба при хора. Деца, родени от майки, които са приемали бензодиазепини по време на бременността за по-дълъг период от време може да развият физическа зависимост. Тези деца показват отпадни симптоми през постпарталния период.

Ако поради непреодолими причини са предписани по-високи дози бензодиазепини в края на бременността или по време на раждане, може да се очакват нежелани лекарствени реакции при новороденото, като респираторна недостатъчност, хипотермия, хипотензия и слабост в сученето (т.н. синдром на отпуснато дете).

Ако пациентката е в детеродна възраст и получи предписание за Tetrazepam-MIP 25, 50, 100 тя незабавно трябва да информира своя лекар кога иска да забременее или кога планира да забременее, за да се промени лечението навреме.

Риска от аномалии при хората след приложение на терапевтични дози бензодиазепини е минимална, въпреки, че някои епидемиологични проучвания посочват повишен риск от раждане на деца с раздвоено небце. Има случай на съобщения за аномалии и умствено изоставане при деца, пренатално подложени на предозиране и интоксикация с бензодиазепини.

Бензодиазепините се секретират в майчината кърма. Тъй като проучванията относно тетразепам са недостатъчни, лекарството не трябва да се използва по време на кърмене. Ако е наложително дългосрочно лечение с Tetrazepam-MIP 25, 50, 100, майката трябва да прекъсне кърменето. По време на лечение за 1 до 2 дни кърменето трябва да се прекъсне приблизително за 48 часа след последната доза, а кърмата трябва да се изхвърли.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Дори и ако се прилага според указанията, Tetrazepam-MIP 25, 50, 100 може да промени реакциите така, че способността за шофиране или работа с машини се наруши значително, независимо от първоначалната болест.

Тези ефекти са особено ясно изразени и дори увеличени, когато лекарството се използва едновременно с алкохол. Следователно, пациентите не трябва да карат кола, да използват машини или да извършват други опасни дейности поне през първите дни от терапията. Наблюдаващият лекар решава във всеки отделен случай след обсъждане на индивидуалната реакция и дозировка.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В зависимост от дозата и чувствителността на пациента с нарастваща честота може да се наблюдават умора, слабост и забавени реакции (напр. при работа с машини и шофиране на моторно превозно средство).

Редки симптоми са световъртеж, замаяване, гастро-интестинални нарушения (напр. гадене, повръщане и по-рядко диария или обстипация) и нарушения в координацията и артикулацията. Тези нежелани лекарствени реакции обикновено намаляват по време на терапията.

Рядко може да се наблюдават алергични реакции на кожата (напр. сърбеж, зачервяване, оток на лицето) или мускулна слабост. Докладвани са отделни случаи на тежки кожни реакции, такива като болест на Хебра (еритема мултиформе), синдром на Стивънс-Джонсън или токсична епидермална



некролиза (синдром на Луел). Тези случаи почти винаги са включвали съвместно лечение с други лекарства, които потенциално са могли да предизвикат тежки кожни реакции.

В отделни случаи са наблюдавани следните симптоми: усилено слюноотделяне (хиперптиализм), сухота в устата, намалено либидо, полидипсия и нарушения в микцията или менструацията.

Бензодиазепините, особено в по-големи дози могат да причинят временна загуба на паметта (антероградна амнезия).

Освен това, е възможно да се наблюдават “парадоксални” реакции, такива като остри състояния на възбуда, тревога, депресии, повишени мускулни спазми, нарушения в съня и заспиването, пристъпи на гняв или халюцинации. В случай на такива реакции лечението с Tetrazepam-MIP 25, 50, 100 трябва да бъде преустановено.

След продължително ежедневно приложение на Tetrazepam-MIP 25, 50, 100, внезапно спиране на терапията може да причини нарушения в съня и повишена сънливост. Симптоматиката може да се изяви в треперене и изпотяване и може да агурава в заплашителни физически и психически реакции, такива като припадъци и симптоматични психози (напр. синдром на изолиране от околните).

Tetrazepam-MIP 25, 50, 100 има съществен потенциал за сформирание на на зависимост. Поради това ежедневното приложение за период от няколко седмици носи риска от развитие на зависимост. Това не се отнася само при злоупотреба с индивидуални високи дози, но също и при употребата на терапевтични дози.

4.9. Предозиране.

Всяка преценка на интоксикацията трябва да включва възможност за многобройни интоксикации, причинени от приложението на различни лекарства, които могат да се вземат напр. с цел самоубийство.

Симптомите на предозиране са особено подчертани при едновременна употреба с алкохол или други централно депресиращи лекарства.

Симптоми при предозиране

Симптомите при леко предозиране може да включват объркване, сънливост, атаксия, нарушение на говора, хипотензия и мускулна слабост.

В случай на тежка интоксикация може да се наблюдава централно понижаване на кардиоваскуларните и респираторните функции (цианоза, загуба на съзнание до апнея, асистолия) – незабавни действия! По време на абстинентната фаза може да се наблюдават остри състояния на възбуда.

Начин на лечение при предозиране

Постоянен контрол на дишането, пулсовата честота и кръвното налягане, стомашен лаваж, както и интравенозно заместване на течностите се прилагат като основна мярка.

Изискват се незабавни мерки срещу потенциалната обструкция на дихателните пътища. Хипотензията може да се третира със симпатикомиметици.

Специфичният бензодиазепинов антагонист Flumazenil може да се използва като антидот, който неутрализира централно депресиращите ефекти.



Поради високото ниво на разпределение форсираната диализа или хемодиализа може да бъде по-слабо ефективна като детоксикационна мярка при чиста тетразепамна интоксикация.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Тетразепам принадлежи към 1,4-бензодиазепиновия клас и понижава мускулния тонус, подтиска възбудата и напрежението и има анксиолитични свойства, както и седативни и хипнотични ефекти. В допълнение тетразепам показва и антиконвулсивни ефекти.

Тетразепам има и среден до висок афинитет към централните и периферни бензодиазепинови рецептори ($IC_{50}=70 \mu\text{mol/ml}$, $^3\text{H-Flunitrazepam}$, мозъчна тъкан при плъх).

Тетразепам има $pK_a=4.32$. Коефициента на разпределение на Нернст (система н-октанол/вода) е определен до количество 1585 или 575.

5.2. Фармакокинетични свойства

След орално приложение тетразепам се абсорбира сравнително бързо и напълно. Средно ниво се достига между 0,19-0,39 часа при мъже и между 0,4 до 0,75 часа при жени. Резорбционният полуживот показва големи интериндивидуални разлики и достига между 0,10 и 0,81 часа. Максимални плазмени концентрации от 490 до 630 $\mu\text{g/ml}$ се достигат след 1,5 до 2 часа (изпитване с 12 доброволци на възраст между 22 до 34 години, 6 мъже и 6 жени, 50 mg тетразепам приложен орално). В друго клинично изпитване, като се прилага същата доза тетразепам, стойността на C_{max} е определена между 340 и 630 $\mu\text{g/ml}$ след 0,5 до 2 часа (12 доброволци на възраст между 21 до 30 години, 6 мъже и 6 жени).

След приложението на 50 mg тетразепам два пъти дневно, стабилното състояние на концентрации между 169 и 207 $\mu\text{g/ml}$ се достига след приблизително 3 дни (изпитване с 12 млади доброволци).

Тетразепам има забележимо голям обем на разпределение ($225 \pm 40 \text{ l}$). Плазменият му полуживот във фазата на разпределение (α фаза) е разположен между 0,61 и 2,24 часа (изпитване с 12 млади доброволци; 50 mg тетразепам приложен орално, таблетки).

Свързването на плазмените протеини е 70 %.

Проучвания при хора не са налични (виж също Противопоказания).

Тетразепам главно се елиминира през черния дроб чрез биотрансформация до метаболитите нортетразепам, 3-хидрокситетразепам (и глюкуронид), 3-хидроксинортетразепам (и глюкуронид), 3'-хидрокситетразепам и 3'-хидроксинортетразепам.

Елиминационният полуживот показва големи интериндивидуални разлики и е определен до ниво между 12,9 и 44,5 часа (изпитване с 12 млади доброволци, 50 mg тетразепам приложен орално).

Елиминационният полуживот на тетразепам е значително удължен при възрастни пациенти в сравнение с млади пациенти. Активните метаболити нортетразепам и 3-хидрокситетразепам, които



също са наблюдавани и в плазмата, малко допринасят за ефекта след еднократна доза от 50 mg тетразапам, защото техните плазмени концентрации са много ниски в сравнение с изходната субстанция (нортетразапам: $C_{max} = 4,5-8,1 \mu\text{g/ml}$). Но, по време на дългосрочна терапия, не може да бъде изключено тези метаболити всъщност да предизвикват ефекти, поради техният дълъг елиминационен полуживот (нортетразапам: 25,3-51,4 часа) и евентуално последващо натрупване.

Тетразапам почти напълно се екскретира през бъбреците като глюкурониди на метаболитите, които са хидролизирани на трета позиция. Само много малко количество тетразапам се наблюдава в урината. 57 % от доза тетразапам, белязан с ^{14}C е открит отново в урината след 72 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Виж 4.9. Спешни мерки, симптоми и антидоти.

Хронична токсичност

Проучванията за остра токсичност са осъществени на плъхове и маймуни за период по-голям от 6 месеца. След перорално приложение на 100 mg/kg телесно тегло дневно, са отбелязани по-високи нива на холестерол. Крайните изпитвания показват увеличение на теглото на черния дроб и мастна инфилтрация на чернодробните клетки при плъхове, както и мастна инфилтрация на чернодробните клетки при маймуни (от 30 mg/kg телесно тегло дневно приложен перорално).

Мутагенен и туморогенен потенциал

Резултатите от in-vitro и in-vivo проучванията на генотоксичността показват, че при клинично приложение на тетразапам не се очакват мутагенни, кластогенни и анеугенни ефекти. Няма налични проучвания за туморогения потенциал на тетразапам.

Репродуктивна токсичност

Резултати от експерименти с животни:

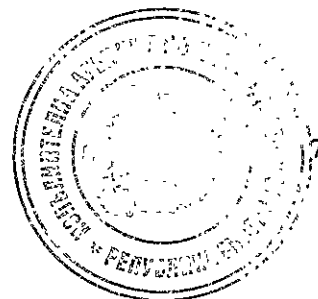
При плъхове и зайци тетразапам не показва никакъв признак на тератогенен ефект. Има симптоми на поведенческо безпокойство у потомството на майчините животни, третиран с бензодиазепини.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Mannitol	Ph. Eur. 1997
Microcrystalline cellulose	Ph. Eur. 1997
Crospovidone	Ph. Eur. 1997
Talk	Ph. Eur. 1997, Suppl. 2000
Magnesium stearate	Ph. Eur. 1997, Suppl. 2000

6.2. Несъвместимости



Не са известни досега.

6.3. Срок на годност

18 месеца

Лекарството не трябва да се прилага след крайния срок.

6.4. Специални условия за съхранение

Tetrazepam-MIP 25, 50, 100 трябва да се съхранява при температура под 25° C.

6.5. Данни за опаковката

Всеки блистер съдържа 10 таблетки.

Размерите на блистера са 96 x 39 mm.

Блистерите са направени от твърдо PVC фолио (непрозрачно, с дебелина 250 µm) и алуминиево фолио (твърдо, с дебелина 20 µm).

Опаковка: 10, 20, 50 таблетки.

6.6. Указания за употреба

Няма

7. Притежател на разрешението за употреба

Serphasaar

Chem. -pharm. Fabrik GmbH

Muhlstrasse 50

D - 66386 St. Ingbert

Germany

8. Регистрационен номер

9. Дата на издаване на първото разрешение за употреба

10. Дата на последна редакция на текста

Май 2005

