

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Grandaxin
50 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 50 mg tofizopamu.

Pomocná látka so známym účinkom

92 mg monohydrátu laktózy v každej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele alebo sivobiele okrúhle ploché tablety na okraji šikmo zrezané, bez zápachu alebo takmer bez zápachu, s označením „Grandax“ na jednej strane a deliacou ryhou na druhej strane.

Lomová plocha je biela.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba psychických (neurotických) a somatických ochorení spojených s napätím, úzkosťou, vegetatívnymi poruchami, nedostatkom energie a motivácie, apatiou, únavou a depresívnou náladou.
- Alkoholový abstinenčný syndróm, vegetatívne excitačné príznaky pred alebo počas delíria.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčané dávky sú 1 – 2 tablety 1 – 3-krát denne (50 – 300 mg denne), alebo 1 – 2 tablety príležitostne. Vzhľadom na dobrú znášanlivosť a chýbanie akéhokoľvek účinku znižujúceho bdelosť nie je potrebná titrácia dávky, pacienti môžu dostať plnú dávku, ktorú potrebujú hneď na začiatku liečby.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Grandaxinu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorýkoľvek iný benzodiazepín, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dekompenzovaná respiračná nedostatočnosť.
- Syndróm spánkového apnoe v anamnéze.
- Kóma v anamnéze.
- Súbežné podávanie tofizopamu s takrolimom, sirolimom a cyklosporínom je kontraindikované (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

- Tento liek sa neodporúča v prvom trimestri gravidity a počas dojčenia (pozri časť 4.6).
- Podávanie tohto lieku vyžaduje zvláštnu opatrnosť pri dekompenzovanej chronickej respiračnej insuficiencii alebo u pacientov s akútnou respiračnou nedostatočnosťou v anamnéze.
- Liečba starších pacientov, duševne chorých, pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo pečene si tiež vyžaduje opatrnosť, pretože nežiaduce účinky sú v týchto prípadoch oveľa častejšie.
- Ak sa tofizopam podáva súbežne s látkami tlmiacimi centrálny nervový systém (alkohol, antidepresíva, antihistaminiká, sedatíva-hypnotiká, neuroleptiká, opioidné analgetiká, celkové anestetiká) môže zosilňovať účinky iných liekov a látok (pozri časť 4.5).
- Tofizopam sa neodporúča u pacientov s chronickou psychózou, fóbickými a obsedantno-kompulzívnymi poruchami. Liečba tofizopamom môže zvýšiť riziko samovražedného alebo agresívneho správania, pretože znižuje zábrany. Preto sa monoterapia tofizopamom neodporúča pri liečbe depresie alebo depresie spojennej s úzkosťou a liečba pacientov s poruchami osobnosti si vyžaduje osobitnú starostlivosť.
- Ak sa tofizopam podáva pacientom s organickými poruchami mozgu (napr. ateroskleróza), odporúča sa zvláštna opatrnosť.
- Tento liek môže vyvolať záchvaty u epileptických pacientov.
- Grandaxin sa neodporúča u pacientov s glaukómom s úzkym uhlom.

Riziko pri súbežnom užívaní opioidov

Súbežné užívanie Grandaxinu a opioidov môže spôsobiť sedáciu, respiračnú depresiu, kómu a smrť. Vzhľadom na tieto riziká by sa súbežné predpisovanie sedatívnych liekov ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky ako je Grandaxin s opioidmi malo vyhraďovať pacientom, pre ktorých nie sú možné alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní Grandaxinu súbežne s opioidmi, má sa použiť najnižšia účinná dávka a trvanie liečby musí byť čo najkratšie (pozri tiež všeobecné odporúčanie pre dávkovanie v časti 4.2).

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča, aby pacienti a ich opatrovatelia (ak je to aplikovateľné) boli o týchto príznakoch informovaní (pozri časť 4.5).

Keďže Grandaxin obsahuje monohydrát laktózy, pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

- Plazmatické koncentrácie liekov metabolizovaných izoenzýmom CYP 3A4 môžu byť zvýšené v prípade súbežného podávania s tofizopamom. Preto je súbežné podávanie tofizopamu s takrolimom, sirolimom a cyklosporínom kontraindikované.
- Ak sa podáva súbežne s liekmi tlmiacimi centrálny nervový systém (analgetiká, celkové anestetiká, antidepresíva, H₁-antihistaminiká, sedatíva-hypnotiká, neuroleptiká), lieky môžu navzájom zosilniť svoj účinok (sedatívny účinok, útlm dýchania).

- Opioidy: súbežné užívanie sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky ako je Grandaxin s opioidmi zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti v dôsledku aditívneho tlmiaceho účinku na CNS. Dávkovanie a trvanie súbežného užívania má byť obmedzené (pozri časť 4.4).
- Induktory pečenných enzýmov (alkohol, nikotín, barbituráty, antiepileptiká, atď.), môžu zvýšiť metabolizmus tofizopamu, pričom plazmatické hladiny a terapeutická účinnosť lieku sa môžu znížiť.
- Určité antimykotiká (ketokonazol, itraconazol) môžu zvýšiť plazmatické hladiny tofizopamu inhibíciou jeho metabolizmu v pečeni.
- Určité antihypertenzíva (klonidín, blokátory kalciových kanálov) môžu zosilniť účinky tofizopamu. Beta-blokátory môžu inhibovať metabolizmus tofizopamu, táto interakcia však nebola preukázaná ako významná.
- Tofizopam môže zvýšiť plazmatické hladiny digoxínu.
- Zlúčeniny benzodiazepínového typu môžu ovplyvniť antikoagulačnú aktivitu warfarínu.
- Chronické podávanie disulfiramu môže inhibovať metabolizmus tofizopamu.
- Antacidá majú rôzny vplyv na absorpciu tofizopamu. Cimetidín a omeprazol inhibujú metabolizmus tofizopamu.
- Perorálne kontraceptíva môžu inhibovať metabolizmus tofizopamu.
- Tofizopam znižuje negatívny vplyv alkoholu, ovplyvňujúci vnímanie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Tofizopam môže prechádzať placentou. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky týkajúce sa reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa užívaniu Grandaxinu počas prvého trimestra gravidity. Podávanie tofizopamu v neskorších obdobiach gravidity má byť založené na starostlivom zhodnotení pomeru riziko/prínos (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Tofizopam sa vylučuje do materského mlieka.

Grandaxin sa neodporúča počas dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Napriek tomu, že Grandaxin nemá žiadny sedatívno-hypnotický účinok, na začiatku liečby, počas obdobia závislého od reakcie pacienta, sa majú vedenie vozidiel a pracovné činnosti so zvýšeným rizikom úrazu zakázať. Neskôr sa má rozsah tohto zákazu stanoviť individuálne.

4.8 Nežiaduce účinky

Klasifikácia nežiaducich účinkov je vytvorená pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Pre väčšinu nežiaducich účinkov nie sú dostatočné údaje týkajúce sa ich frekvencie.

Poruchy metabolizmu a výživy: Strata chuti do jedla.

Psychické poruchy: Rozrušenie, podráždenosť, napätie. Veľmi zriedkavo zmätenosť.

Poruchy nervového systému: Bolesť hlavy, nespavosť. Veľmi zriedkavo môže tofizopam vyvolať záchvaty u pacientov s epilepsiou.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína: Depresia dýchania.

Poruchy gastrointestinálneho traktu: Vracanie, nauzea, zápcha, meteorizmus, sucho v ústach.

Poruchy pečene a žľazových ciest: Veľmi zriedkavo cholestatická žltáčka.

Poruchy kože a podkožného tkaniva: Exantém, šarlachový exantém, svrbenie.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva: Svalové napätie, bolesti svalov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Len pri požití extrémnej dávky (50 – 120 mg/kg telesnej hmotnosti) sa vyskytnú CNS tlmiace účinky. Takéto dávky môžu vyvolať vracanie, zmätenosť, kómu, útlm dýchania a epileptické záchvaty.

Liečba

Výplach žalúdka môže byť prínosom, avšak indukovanému vracaniu sa treba vyhnúť kvôli depresii CNS. Aktívne uhlie a preháňadlá môžu byť podávané na potlačenie alebo zníženie absorpcie tofizopamu.

Odporúča sa monitorovanie vitálnych funkcií a symptomatická liečba zodpovedajúca výsledkom monitorovania. V prípade ťažkého útlu dýchania, možno použiť asistované dýchanie. Použitie stimulantov centrálného nervového systému sa neodporúča. Hypotenzia môže byť liečená i.v. suplementáciou tekutín, Trendelenburgovou polohou alebo, ak to nepostačuje, podaním dopamínu alebo noradrenalínu.

Tofizopam sa nedá odstrániť dialýzou, forsírovaná diuréza nemá žiadne výhody.

V prípade intoxikácie tofizopamom použitie flumazenilu nebolo testované v klinických štúdiách.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, anxiolytiká, deriváty benzodiazepínu
ATC kód: N05BA23

Mechanizmus účinku

Tofizopam je krátkodobo pôsobiace, slabé anxiolytikum so širokým terapeutickým indexom.

Mechanizmus jeho účinku nie je presne známy. Tofizopam sa líši od klasických 1,4- benzodiazepínov nielen v chemickej štruktúre, ale tiež jeho farmakologickými a klinicko-farmakologickými vlastnosťami.

Farmakodynamické účinky

Tofizopam môže účinne liečiť vegetatívne príznaky, únavu a apatiu spojenú s úzkosťou. Na rozdiel od iných benzodiazepínov, tofizopam nemá žiadny sedatívno-hypnotický, myorelaxačný a antikonvulzívny účinok a neovplyvňuje psychomotorické, kognitívne a pamäťové funkcie, navyš má mierny stimulačný účinok. Vzhľadom na chýbajúci myorelaxačný účinok, tofizopam sa môže tiež použiť v prípadoch, kedy je myorelaxácia kontraindikovaná alebo nežiaduca (myasténia gravis, myopatie, neurogénna svalová atrofia).

Počas užívania tofizopamu, aj po dlhodobom užívaní, sa nevyvinula fyzická ani psychická závislosť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Tofizopam sa rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje v priebehu 1 – 1,5 hodiny.

Distribúcia

Asi 50 % cirkulujúceho tofizopamu sa viaže na bielkoviny plazmy.

Biotransformácia

Tofizopam po absorpcii podlieha intenzívnemu first-pass metabolizmu v pečeni. Hlavnou cestou metabolizmu je demetylácia.

Eliminácia

Asi 60 % podanej dávky sa vylučuje vo forme metabolitov močom a 40 % stolicou. Biologický polčas je 6 – 8 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývoja neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

stearát horečnatý
kyselina stearová
mastenec
želatína
mikrokryštalická celulóza
zemiakový škrob
monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 alebo 60 tabliet v PVC/PVdC blistroch 60 g/m² (10 tabliet/blister) s hliníkovou blistrovou fóliou zatavenou na PVC a PVdC blister.

20 tabliet v sklenenej fľaši s plastovým uzáverom.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

68/0009/77-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. apríla 1977
Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. novembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023