

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Grandaxin**

50 mg, tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje tofisopamum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

92 mg monohydrátu laktosy v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Kulaté bílé až šedobílé ploché tablety se zkosenými hranami, z jedné strany s půlicí rýhou, z druhé strany vyraženo „GRANDAX“.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Léčba psychických (neurotických) a somatických poruch spojených s napětím, úzkostí, vegetativními poruchami, nedostatkem energie a motivace, apatií, únavou a depresivní náladou.
- Alkoholový abstinenční syndrom, vegetativní excitační příznaky při predeliriózních a deliriózních stavech.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

U dospělých jsou obvyklé dávky 1-2 tablety jednou, dvakrát nebo třikrát denně (50-300 mg denně), nebo příležitostně 1-2 tablety. Vzhledem k dobré snášenlivosti a absenci účinku snižujícího pozornost není třeba titrovat dávky, pacienti mohou dostat plné dávky, které potřebují, hned na začátku léčby.

*Pediatrická populace*

Nebyla stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Grandaxin u dětí a dospívajících do 18 let.

Způsob podání

Perorální podání

#### 4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo na jiné benzodiazepiny nebo na kteroukoli z pomocných látek uvedených v bodě 6.1.
- Dekompenzovaná respirační nedostatečnost.

- Syndrom spánkové apnoe v anamnéze.
- Kóma v anamnéze.
- Současné podávání tofisopamu s takrolimem, sirolimem a cyklosporinem je kontraindikováno (viz bod 4.5).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

- Přípravek se nedoporučuje v prvním trimestru těhotenství a v období kojení (viz bod 4.6).
- Podávání přípravku vyžaduje zvláštní opatrnost v případě nedekompenzované chronické respirační nedostatečnosti nebo u pacientů s anamnézou akutní respirační nedostatečnosti.
- Léčba starších a duševně nemocných pacientů, nebo pacientů s onemocněním ledvin nebo jater také vyžaduje opatrnost, protože nežádoucí účinky jsou v takových případech mnohem častější.
- Při podávání společně s látkami tlumícími centrální nervový systém (alkohol, antidepresiva, antihistaminika, sedativní hypnotika, neuroleptika, opioidní analgetika, celková anestetika) může tofisopam potencionovat účinky ostatních přípravků (viz bod 4.5).
- Tofisopam se nedoporučuje při chronické psychóze, fobických a obsedantně kompulzivních poruchách. Léčba tofisopamem snižuje zábrany, může tudíž zvýšit riziko sebevražedného nebo agresivního chování. Proto se monoterapie tofisopamem nedoporučuje při léčbě deprese a deprese spojené s úzkostí. Léčba pacientů s poruchami osobnosti rovněž vyžaduje zvláštní péči.
- Zvláštní opatrnost se doporučuje při podávání tofisopamu pacientům s organickými poruchami mozku (např. ateroskleróza).
- U epileptických pacientů může přípravek vyvolat záchvaty.
- Grandaxin se nedoporučuje u glaukomu s úzkým úhlem.
- Jelikož přípravek Grandaxin obsahuje monohydrát laktosy, pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, s vrozeným deficitem laktázy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

- V případě souběžného podávání s tofisopamem se může zvýšit plazmatická koncentrace přípravků metabolizovaných CYP3A4. Proto je současné podávání tofisopamu s takrolimem, sirolimem a cyklosporinem kontraindikováno.
- Při současném podávání s přípravky tlumícími centrální nervový systém (analgetika, celková anestetika, antidepresiva, H<sub>1</sub>-antihistaminika, sedativní hypnotika, neuroleptika) mohou tyto přípravky vzájemně zvyšovat svoje účinky (sedativní účinek, respirační deprese).
- Induktory jaterních enzymů (alkohol, nikotin, barbituráty, antiepileptika, atd.), mohou zvýšit metabolismus tofisopamu, čímž se může snížit plazmatická koncentrace a terapeutická účinnost.
- Některá antimykotika (ketokonazol, itraconazol) mohou zvýšit plazmatickou koncentraci tofisopamu inhibicí jeho metabolismu v játrech.
- Některá antihypertenziva (klonidin, blokátory kalciových kanálů) mohou zesílit účinky tofisopamu. Blokátory beta-receptorů mohou inhibovat metabolismus tofisopamu, avšak tato interakce není významná.
- Tofisopam může zvýšit plazmatickou koncentraci digoxinu.
- Benzodiazepinové sloučeniny mohou změnit antikoagulační aktivitu warfarinu.
- Chronické podávání disulfiramu může inhibovat metabolismus tofisopamu.
- Antacida mohou mít různé účinky na vstřebávání tofisopamu. Cimetidin a omeprazol inhibují metabolismus tofisopamu.
- Perorální antikoncepční přípravky mohou inhibovat metabolismus tofisopamu.

- Tofisopam snižuje tlumivé účinky alkoholu na CNS.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Tofisopam může procházet placentou. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky pokud jde o reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Jako preventivní opatření je vhodné se vyhnout užívání přípravku Grandaxin během prvního trimestru těhotenství. V pozdějším období těhotenství by měl být tofisopam podáván na základě pečlivého posouzení zdravotního rizika a přínosu léčby (viz bod 4.4).

##### Kojení

Tofisopam se vylučuje do mateřského mléka.

Grandaxin by neměl být užíván během kojení.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

I když Grandaxin nemá sedativně hypnotický účinek, na začátku léčby, po dobu závisující na reakci pacienta, by mělo být zakázáno řízení vozidel a práce se zvýšeným rizikem úrazu. Později by měl být rozsah tohoto zákazu stanoven případ od případu.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Klasifikace nežádoucích účinků vychází z následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1.000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. U většiny nežádoucích účinků nejsou k dispozici odpovídající údaje o četnosti výskytu.

*Poruchy metabolismu a výživy:* ztráta chuti k jídlu.

*Psychiatrické poruchy:* velmi vzácně zmatenost.

Neklid, podrážděnost, napětí

*Poruchy nervového systému:* velmi vzácně může tofisopam vyvolat u epileptických pacientů záchvaty.

Bolest hlavy, nespavost

*Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:* respirační deprese.

*Gastrointestinální poruchy:* zvracení, nauzea, zácpa, nadýmání, sucho v ústech.

*Poruchy jater a žlučových cest:* velmi vzácně cholestatická žloutenka.

*Poruchy kůže a podkožní tkáň:* exantém, skarlatiniformní exantém, svědění.

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň:* svalové napětí, bolesti svalů.

#### **4.9 Předávkování**

##### Příznaky

K útlumu CNS dochází pouze při požití extrémních dávek (50-120 mg/kg tělesné hmotnosti). Takovéto dávky mohou vyvolat zvracení, zmatenost, kóma, respirační deprese a epileptické záchvaty.

##### Léčba předávkování

Výplach žaludku může být přínosem, avšak není vhodné vyvolávat zvracení vzhledem k útlumu CNS. K inhibici nebo redukci vstřebávání tofisopamu může být použito živočišné uhlí a projímadla.

Doporučuje se sledování vitálních funkcí a symptomatická léčba odpovídající výsledkům monitorování. Při závažné respirační depresi může být aplikováno podpůrné dýchání. Použití stimulantů centrálního nervového systému se nedoporučuje. Hypotenzi lze léčit intravenózní suplementací tekutin, uložením pacienta do Trendelenburgovy polohy nebo, pokud jsou tyto metody neúčinné, podáním dopaminu nebo noradrenalinu.

Tofisopam není dialyzovatelný, nucená diuréza nemá žádný přínos.

V případě intoxikace tofisopamem nebylo v klinických studiích testováno použití flumazenilu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: anxiolytika, benzodiazepinové deriváty.

ATC kód: N05BA23

#### Mechanismus účinku

Tofisopam je krátkodobě působící, slabé anxiolytikum s širokým terapeutickým indexem. Mechanismus jeho účinku není přesně znám. Tofisopam se liší od klasických 1,4-benzodiazepinů, a to nejen chemickou strukturou, ale také pokud jde o jeho farmakologické a klinicko-farmakologické vlastnosti.

#### Farmakodynamické účinky

Tofisopam může účinně léčit vegetativní příznaky, únavu a apatii spojenou s úzkostí. Na rozdíl od jiných benzodiazepinů nemá tofisopam žádné sedativně hypnotické, svalově relaxační a antikonvulzivní účinky a neovlivňuje psychomotorické, kognitivní a paměťové funkce, navíc má mírně stimulační účinek. Vzhledem k absenci svalově relaxačního účinku se tofisopam může užívat také v případech, kdy je myorelaxace kontraindikována nebo nežádoucí (myasthenia gravis, myopatie, neurogení svalová atrofie).

Při užívání tofisopamu, a to i při dlouhodobém užívání, se nerozvine somatická ani psychická závislost.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Tofisopam se rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu, maximální koncentrace v plazmě je dosaženo během asi 1-1,5 hodiny.

#### Distribuce v organismu

Asi 50 % cirkulujícího tofisopamu se váže na plazmatické bílkoviny.

#### Biotransformace

Po vstřebání podléhá tofisopam intenzivnímu first-pass metabolismu v játrech. Primární metabolickou cestou je demetylace.

#### Eliminace z organismu

Asi 60 % podané dávky se vylučuje ve formě metabolitů močí a 40 % stolicí. Biologický poločas je 6-8 hodin.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Magnesium-stearát

kyselina stearová

mastek

želatina

mikrokryсталická celulósa

bramborový škrob

monohydrát laktósy (92 mg)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Průhledný bezbarvý PVC/PVdC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 20 tablet

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

EGIS PHARMACEUTICALS PLC

1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.

MAĎARSKO

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

68/009/77-S/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 21.4.1977

Datum posledního prodloužení: 5.8.2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

17.10.2013