

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RELADORM

10 mg/100 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 10 mg diazepāma (*Diazepamum*) un 100 mg ciklobarbitāla kalcija sāls (*Calcii cyclobarbitalum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Ārējais izskats: baltas līdz zilgani baltas, abpusēji izliektas tabletes. Vienā tabletes pusē ir dalījuma līnija, kas sadala tableti 2 vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Miega traucējumi:

- bezmiegs, ko izraisījuši emocionāli pārdzīvojumi;
- grūtības iemigt;
- trausls vai īslaicīgs miegs.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas nosaka individuāli, pielāgojot katra pacienta vajadzībām, un tās ir atkarīgas no pacienta atbildes reakcijas uz nozīmēto terapiju.

Pieaugušie

Parasti lieto ½ tableti vai 1 tableti vienu stundu pirms gulētiešanas.

Bērni

Reladorm ir kontrindicēts lietošanai bērniem.

Pacienti ar aknu un (vai) nieru mazspēju.

Pacientiem ar aknu un (vai) nieru mazspēju nepieciešama devas samazināšana.

Gados vecāki pacienti (virs 65 gadu vecuma)

Reladorm lietošana gados vecākiem pacientiem netiek rekomendēta.

Lietošanas ilgums.

Reladorm vajadzētu lietot tikai dažas dienas. Ilgstošāka terapija (dažas nedēļas) var izraisīt atkarības attīstību. Zāles nedrīkst pārtraukt lietot pēkšņi. Devu vienmēr ir nepieciešams samazināt pakāpeniski ārsta kontrolē. Pēkšņa Reladorm lietošanas pārtraukšana var izraisīt zāļu atcelšanas sindromu (miega un garastāvokļa traucējumi, koncentrēšanās un uzmanības traucējumi, palielināta uzbudināmība). Īpaši bīstama var būt ilglaicīgas terapijas pēkšņa pārtraukšana. Tad zāļu atcelšanas sindroms var būt vairāk izteikts.

4.3 Kontrindikācijas

Reladorm lietošana ir kontrindicēta šādos gadījumos:

- Paaugstināta jutība pret 1,4-benzodiazepīna, barbitūrskābes atvasinājumiem vai pret jebkuru no zāļu sastāvdaļām.

- Smaga elpošanas mazspēja, neatkarīgi no cēloņa.
- Apnojas sindroms naktsguļas laikā.
- Smaga aknu un nieru mazspēja.
- Glaukoma.
- *Myasthenia gravis*.
- Akūta porfīrija.
- Samaņas un līdzsvara traucējumi;
- Monoterapija depresijas un hronisku psihožu ar nemieru, bailēm gadījumos;
- Saindēšanās vai vienlaicīga tādu zāļu lietošana, kam piemīt nomācoša iedarbība uz centrālo nervu sistēmu.
- Saindēšanās ar alkoholu.
- Grūtniecības un bērna zīdīšanas periods.
- Bērni.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lēmumu par zāļu lietošanu bezmiega gadījumā jāpieņem pēc esošo traucējumu, visu iespējamo bezmiega iemeslu (somatogēns, psihogēns, nepareizi miega ieradumi) detalizētas analīzes.

Tolerance

Vairāku nedēļu regulāra Reladorm lietošana, var novest pie šo zāļu efektivitātes samazināšanās.

Atkarība

Benzodiazepīnu vai līdzīgas iedarbības zāļu un barbiturātu lietošana var novest pie psihiskas vai fiziskas atkarības. Atkarības veidošanās risks pieaug līdz ar devas un lietošanas ilguma palielināšanos un tas ir lielāks pacientiem, kam jau ir bijusi atkarība no alkohola vai citām zālēm. Benzodiazepīnu un ciklobarbitāla kombinācija pastiprina atkarības un toksicitātes rašanos no Reladorm.

Gadījumā, ja attīstās atkarība, tad pēkšņa zāļu lietošanas pārtraukšana var izraisīt zāļu atcelšanas sindromu.

Raksturīgākie šī sindroma simptomi ir galvassāpes, mialģija, emocionāls uzbudinājums un spiediena sajūta, vājums, apmulsuma, dezorientācijas stāvoklis, uzbudināmība, bezmiegs. Smagos gadījumos var būt zaudēta realitātes izjūta, personības izmaiņas, taustes un dzirdes paaugstināta jutība, fotofobija, tirpšana un nejutīgums ekstremitātēs, halucinācijas un krampju lēkmes. Zāļu lietošana jāpārtrauc pakāpeniski.

Ir pieejami daži ziņojumi, kuros norādīts, ka, lietojot īsas darbības benzodiazepīnus un benzodiazepīniem līdzīgas zāles, zāļu atcelšanas sindroms var attīstīties starplaikos starp atsevišķām devām, it sevišķi, ja zāles tiek lietotas lielās devās.

Anterogrādā amnēzija

Reladorm var izraisīt anterogrādo amnēziju. Šāds stāvoklis parasti iestājas pēc vairākām stundām pēc zāļu lietošanas, sevišķi, ja zāles tiek lietotas lielās devās. Rekomendē lietot Reladorm vienu stundu pirms gulētiešanas, tad tas nodrošinās 7-8 stundas nepārtraukta miega.

Paradoksālās reakcijas

Reladorm var izraisīt paradoksālas reakcijas, kas var būt vājums, satraukums, uzbudināmība, agresivitāte, nakts murgi, halucinācijas, psihozes, mēnessērdzība, personības izmaiņas, pieaug bezmiegs, un citas šo zāļu blakusparādības, kas saistītas ar uzvedību. Šādas reakcijas vairāk tiek novērotas gados vecākiem pacientiem vai no alkohola atkarīgiem pacientiem.

Ja parādās kāds no šiem simptomiem, Reladorm lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc.

Īpašas pacientu grupas

Reladorm ļoti uzmanīgi jālieto pacientiem ar aknu un nieru mazspēju, pacientiem ar hronisku respiratoru mazspēju. Šādiem pacientiem jālieto mazākas šo zāļu devas (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Reladorm nerekomendē pacientiem, kas cieš no psihozēm.

Lietošana depresijas laikā: Reladorm ļoti uzmanīgi jālieto pacientiem ar endogēnās depresijas simptomiem, jo šiem pacientiem piemīt tieksme uz pašnāvību. Pārdozēšanas riska dēļ, Reladorm šādos gadījumos jāizraksta mazākā iespējamā devā.

Reladorm nevajadzētu lietot kā vienīgās zāles depresijas vai aizdomu gadījumā par depresiju terapijā, jo tas var pastiprināt pašnāvības tieksmes.

Reladorm ļoti uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir bijusi atkarība no alkohola vai citām zālēm (ieskaitot narkotikas). Tādiem pacientiem stingri jākontrolē Reladorm lietošana, jo viņiem ir augsts risks, ka var attīstīties ieradums un psiholoģiskā atkarība.

Reladorm ļoti uzmanīgi jānozīmē porfirijas pacientiem. Šo zāļu lietošana var izraisīt šīs slimības simptomu pastiprināšanos.

Reladorm nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes – galaktozes malabsorbciju, jo tās satur laktozi.

Ilgstošas Reladorm lietošanas laikā rekomendē periodiski veikt asins sastāva pārbaudi un aknu funkcionālos testus.

Ārstēšanas laikā ar Reladorm un 3 dienas pēc ārstēšanas kursa beigām nedrīkst lietot nekādus alkoholiskus dzērienus.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

- Reladorm nomācošo iedarbību uz centrālo nervu sistēmu pastiprina sekojošas zāles: opioīdie pretsāpju līdzekļi, psihotropās zāles, antidepresanti, MAO inhibitori, anestezējošie līdzekļi, miega zāles, nomierinošie līdzekļi, antihistamīni un centrālas darbības hipotensīvās zāles.
- Vienlaicīgas lietošanas laikā ar narkotiskajiem pretsāpju līdzekļiem, pastiprinās eiforija, kas var novest pie ātrākas atkarības attīstības.
- Alkohola lietošana Reladorm terapijas laikā pastiprina tā nomācošo iedarbību uz centrālo nervu sistēmu un var novest pie sekojošu paradoksālu reakciju parādīšanās – psihomotors uzbudinājums, agresīva uzvedība, patoloģiska intoksikācija vai smags smadzeņu darbības nomākums.
- Reladorm pavājina kumarīnu grupas antikoagulantu, hipoglikēmisko līdzekļu, doksiciklīna un grizeofulvīna darbību.
- Disulfīrāms, cimetidīns, antibakteriālie līdzekļi (piemēram, eritromicīns), pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, ketokonazols) un pretvīrusu zāles (piemēram, ritonavīrs) inhibē Reladorm aktīvo vielu biotransformācijas procesus, kas var pastiprināt tā farmakoloģisko iedarbību.
- Reladorm var samazināt perorālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāti. Sievietēm Reladorm lietošanas laikā tiek rekomendēts lietot nehormonālas kontraceptīvas metodes.
- Benzodiazepīnu un ciklobarbitāla kombinācija pastiprina šo zāļu toksisko iedarbību uz centrālo nervu sistēmu;
- Diazepāms var paaugstināt levodopa elimināciju, tādējādi samazināt tā iedarbību
- Rifampicīns pastiprina diazepāma metabolismu;
- Pastiprinās hipotensīvais efekts, ja lieto kopā ar AKE inhibitoriem, alfa-adrenoblokatoriem, angiotenzīna II receptoru antagonistiem, kalcija kanālu blokatoriem;
- Diazepāms var izmainīt fenitoīna koncentrāciju plazmā;

- Bariturāti pastiprina digoksīna, kortikosteroīdu, ciklosporīna un teofilīna metabolismu.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Reladorm lietošana grūtniecības un bērna zīdīšanas laikā ir kontrindicēta.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Reladorm lietošanas laikā var būt sastopami ļoti nopietni izziņas un psihomotorās funkcijas traucējumi. To vidū pavājinās refleksi, orientēšanās spēja, novērtēšanas spēja un kustību koordinācija. Reladorm lietošanas laikā, kā arī 3 dienas pēc lietošanas beigām pacienti nedrīkst vadīt transporta līdzekļus un apkalpot iekārtas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamo blakusparādību daudzums un intensitāte ir atkarīga no katra pacienta jutīguma un no zāļu devas.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: miegainība, lēna reakcija, galvassāpes un vertigo, apmulsuma un dezorientācijas stāvokļi, ataksija.

Retāk: runas traucējumi, (ko pavada neskaidra runa), atmiņas traucējumi.

Acu slimības

Redzes traucējumi (neskaidra redze, diplopija).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Kuņģa – zarnu trakta traucējumi, kserostomija.

Nieru un urīnceļu traucējumi

Urīna nesaturēšana.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Trīce.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Neliela arteriālā asinsspiediena samazināšanās.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Vispārējs vājums, dažreiz sinkope.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Alerģiskas ādas reakcijas.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Aknu darbības traucējumi.

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības

Libido traucējumi, menstruālie traucējumi.

Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi

Izmaiņas asins sastāvā (leikopēnija, agranulocitoze).

Psihiskie traucējumi

Paradoksālas reakcijas – psihomotors uzbudinājums, bezmiegs, paaugstināta uzbudināmība, agresivitāte, muskuļu trīce, krampji.

Paradoksālas reakcijas visbiežāk rodas pēc alkohola lietošanas, gados vecākiem pacientiem, kā arī psihiski slimiem pacientiem.

Vairāku nedēļu sistemātiska šo zāļu lietošana var novest pie atkarības attīstības un zāļu atcelšanas sindroma rašanās, gadījumā, ja Reladorm pārtrauc lietot pēkšņi.

Īpaši jutīgi uz zāļu nevēlamām blakusparādībām ir gados vecāki pacienti, kas sūdzas par nogurumu un kustību koordinācijas traucējumiem.

Ja parādās redzes traucējumi, urīna nesaturēšana, asinsrades sistēmas funkciju traucējumi, palielinās aknu enzīmu aktivitāte, parādās dzelte, terapija ar Reladorm ir jāpārtrauc.

4.9 Pārdozēšana

Gadījumā, ja Reladorm ir lietots vairāk kā nozīmēts, var parādīties sekojoši simptomi: pārmērīga miegainība, apjukums, neskaidra runa. Smagas pārdozēšanas gadījumā var parādīties saindēšanās simptomi, kas rada tiešus draudus dzīvībai: ataksija, arteriālā asinsspiediena krišanās, elpošanas mazspēja, koma. Īpaši draudus dzīvībai rada saindēšanās, kas var rasties, vienlaicīgi lietojot Reladorm ar alkoholu un citām zālēm, kam piemīt nomierinoša iedarbība uz centrālo nervu sistēmu.

Reladorm saindēšanās gadījumā nekavējoši jāizvada zāles no organisma (vemšanas izraisīšana, kuņģa skalošana, aktivētās ogles lietošana – izņemot pacientiem ar samaņas traucējumiem, klepus un rīšanas refleksu stipra samazināšana). Jākontrolē pamata dzīvības funkcijas (pulss, elpošanas biežums, asinsspiediens) un, ja nepieciešams, jāuzsāk simptomātiska terapija.

Flumazenils ir specifisks antidodts.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: barbiturāti kombinācijā ar citām zālēm.

ATĶ kods: N05CB02

Reladorm ir miega zāles – tās samazina iemigšanas laiku, padziļina miegu un paildzina gulēšanas laiku. Tās ir zāles, kas sastāv no ciklobarbitāla un diazepāma attiecībā 10:1.

Reladorm farmakoloģiskās īpašības ir hiperaditivitātes sinerģisma rezultāts starp ciklobarbitālu un diazepāmu. Kā rezultāts no abu sastāvdaļu farmakoloģiskās iedarbības un farmakokinētiskās mijiedarbības summēšanās ir tāds, ka iemigšanas laiks kļūst īsāks, pagarinās miega ilgums un vienlaicīgi arī tas kļūst dziļāks, salīdzinot ar iedarbību, ja tiek lietota tikai viena no šo zāļu sastāvdaļām. Reladorm iedarbība pacientiem ar miega traucējumiem ir 2 reizes stiprāka par ciklobarbitāla un diazepāma iedarbību, ja tos lieto atsevišķi tādās devās, kādas ir šajās zālēs.

Ciklobarbitāls ir miega līdzeklis, vidējas darbības barbitūrskābes atvasinājums. Tam piemīt kavējoša iedarbība, galvenokārt uz centrālo nervu sistēmu, īpaši uz zemgarozas centriem (talamu, hipotalamu, smadzeņu stumbra retikulāro sistēmu, limbisko sistēmu, dažiem veģetatīvajiem centriem) un smadzeņu garozu. Barbiturāti, tos lietojot mazās devās, iedarbojas trankvilizējoši un tiem ir pretvemšanas iedarbība, lietojot lielās devās, iedarbojas iemidzinoši, antiepileptiski, amnēziski.

Barbitūrskābes atvasinājumu mehānisms lielā mērā ir saistīts ar receptoru kompleksu, kas satur hlorīdu kanāla, GASS-A receptorus un benzodiazepīnu receptorus. Šī darbība, pretēji 1,4- benzodiazepīnu atvasinājumiem ir nespecifiska (nav receptoru). Barbiturāti tieši ietekmē hlorīdu kanālu, iedarbojas neatkarīgi no GASS, pat gadījumos, kad GASS maksimāli aktīvē jonu kanālu. Tāpēc lielākas devas ieņemšanas gadījumā zāļu iedarbība pastiprinās līdz pat tam, ka var rasties nopietni toksikoloģiski sarežģījumi.

Diazepāms ir 1,4- benzodiazepīns. Tas iedarbojas uz vairākām centrālās nervu sistēmas struktūrām – to vidū uz limbisko sistēmu un hipotalamu, t.i., struktūras, kas kontrolē emocionālo darbību. Tāpat kā visi benzodiazepīni, tas pastiprina GASS-erģisko neironu kavējošo ietekmi garozā, hipokampusā, smadzenītēs, smadzeņu stumbrā un citās centrālās nervu sistēmas struktūrās. Rezultātā dažādu neironu grupu: noradrenerģisko, holīnerģisko, dopamīnerģisko un serotonīnerģisko aktivitāte tiek samazināta. Organismā pastāv specifiska vieta, kur benzodiazepīni piesaistās, kas ir olbaltumvielu membrānu struktūras, kas sastāv no GASS –A receptora un hlorīdu kanāla. Diazepāma darbības mehānisms ir balstīts uz GASS-erģiskā receptora „jutības” izmaiņšanu, kas rada receptora afinitātes palielināšanos gamma-aminosviestskābei (GASS), kas ir bremzējošs endogēns neiromediators. Benzodiazepīna vai GASS receptoru stimulācijas rezultātā palielinās hlorīdu jonu ieplūšana neironos caur hlorīdu kanālu. Tas noved pie šūnas membrānas hiperpolarizācijas, kā rezultātā tiek nomākta neirona aktivitāte (t.i., neirotransmiteru atbrīvošanās). Klīniski diazepāma lietošana uzrāda prettrauksmes, pretkrampju un trankvilizējošu darbību, tas izraisa arī mērenu hipnotisku iedarbību un skeleta muskuļu tonusa pazemināšanos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Ciklobarbitāls pieder pie vidējas darbības ilguma barbiturātiem. Pēc perorālas uzņemšanas tas ātri uzsūcas no gremošanas trakta. Pēc perorālas 300 mg lielas ciklobarbitāla devas lietošanas maksimālā koncentrācija asinīs tiek sasniegta 20 – 180 minūšu laikā. Ciklobarbitāls cieši saistās ar asins proteīniem, tas viegli penetrē audos un sistēmiskos šķidrums. Tas šķērso arī placentāro barjeru un nokļūst mātes pienā.

Ciklobarbitāla biotransformācija, piedaloties mikrosomāliem enzīmiem, galvenokārt, notiek aknās. Aktīvā viela tiek metabolizēta līdz ketociklobarbitālam. Ciklobarbitāla hidroksilācijas rezultātā rodas vairāki hidrofilī neaktīvi metabolīti. Ciklobarbitāls ir spēcīgs mikrosomālo enzīmu, kas atbild par daudzu zāļu metabolismu, induktors, tas ir arī autoinduktors. Rezultātā pavājinās un samazinās vienlaicīgi lietoto zāļu iedarbība, ja tās ir pakļautas biotransformācijai ar citohromu P450.

Bioloģiskais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6 stundas. Ciklobarbitāls tiek izvadīts caur nierēm gandrīz tikai metabolītu veidā.

Diazepāms labi uzsūcas no gremošanas trakta., tā biopieejamība ir aptuveni 98 %. Pēc perorālas 20 mg lielas diazepāma devas uzņemšanas tā maksimālā koncentrācija asinīs tiek sasniegta pēc 0,9 – 1,3 stundām, un tā ir 500 ng/ml. Diazepāms par 94 – 99 % saistās ar asins proteīniem, tas šķērso hematoencefālisko barjeru. Tas šķērso arī placentāro barjeru un nonāk mātes pienā. Tas uzrāda lielu afinitāti pret taukaudiem.

Diazepāms metabolizējas aknās. Šī procesa rezultātā izveidojas divi aktīvi metabolīti: N-desmetildiazepāms un N-metiloksazepāms, kas pakļauti transformācijai līdz oksazepāmam, kas tiek konjugēts ar glikuronskābi.

Bioloģiskais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 0,8 – 2,2 dienas un var pagarināties jaundzimušajiem, gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar traucētām aknu un nieru funkcijām. Diazepāms tiek izvadīts caur nierēm metabolītu vai neizmainītā (~ 25 %) veidā.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Akūto ciklobarbitāla toksicitāti raksturo, nosakot devu LD₅₀, kas pelēm sastāda 330,3mg/kg p.o. Pētījumos ar žurkām un pelēm konstatēja, ka barbiturātu lietošana ilgstoši un lielās devās noved pie aknu audzēju veidošanās eksperimentālajiem dzīvniekiem.

Diazepāma perorāla deva LD₅₀ ir 720 mg/kg pelēm un 1240 mg/kg žurkām. Žurkām, kas tika pakļautas reproduktivitātes pētījumiem, tika nozīmētas zāles devās 1, 10, 80, un 100 mg/kg diennaktī.

Žurkām, kas saņēma diazepāmu devā 100 mg/kg diennaktī, samazinājās fertilitāte mātītēm un pieauga pēcnācēju mirstības procentuālais daudzums.

Kad diazepāmu lietoja devās, kas nepārsniedz 100 mg/kg diennaktī, pēcnācēju mirstības pieaugums netika novērots. Lietojot diazepāmu perorāli devās 1, 10 un 80 mg/kg diennaktī, teratogēnā iedarbība uz augli netika novērota. Tai pašā laikā, lietojot diazepāmu 100 mg devā, tika novēroti atsevišķi iedzimti skeleta anomāliju gadījumi pēcnācējiem.

Nav pieejamas informācijas par diazepāma un ciklobarbitāla kancerogenitāti cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kartupeļu ciete, nātrijs karboksimetilciete, želatīns, talks, laktoze.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Sargāt no gaismas un mitruma.

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Papīra/celofāna blisteris pa 10 tabletēm, kopā ar lietošanas instrukciju ievietots kartona kastītē.

6.6 Īpaši norādījumi par sagatavošanu lietošanai un atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību, izņemot tos, kas norādīti apakšpunktā 4.2. „Devas un lietošanas veids”.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Tarchomin Pharmaceutical Works „Polfa” S.A., ul. A.Fleminga 2, 03-176 Warszawa, Polija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

96-0345

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

1996.gada 12.septembris/ 2002.gada 6.decembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2007.gada oktobris