

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Bromazepam HF, 1,5 mg, tablete



Bromazepam HF, 3 mg, tablete



Bromazepam HF, 6 mg, tablete

INN: bromazepam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bromazepam HF, 1,5 mg, tablete

Jedna tableta sadrži 1,5 mg bromazepama.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna tableta sadrži 118,322 mg laktoze, monohidrata.

Bromazepam HF, 3 mg, tablete

Jedna tableta sadrži 3 mg bromazepama.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat; *Cochenillrot lack (Cochineal red A (E124))*.

Jedna tableta sadrži 116,822 mg laktoze, monohidrata.

Jedna tableta sadrži 0,045 mg boje *Cochenillrot lack (Cochineal red A (E124))*.

Bromazepam HF, 6 mg, tablete

Jedna tableta sadrži 6 mg bromazepama.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna tableta sadrži 113,822 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bromazepam HF, 1,5 mg, tablete

Okrugle tablete, svetložute boje sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

Bromazepam HF, 3 mg, tablete

Okrugle tablete, svetloružičaste boje sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

Bromazepam HF, 6 mg, tablete

Okrugle tablete, svetlozelene boje sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Anksioznost

Benzodiazepini su indikovani samo kada je poremećaj težak, kada onesposobljava ili u velikoj meri iscrpljuje pacijenta.

4.2. Doziranje i način primene

Anksioznost

Terapija treba da traje što je moguće kraće. Ukupno trajanje terapije, uključujući i njeno postepeno obustavljanje, ne treba da bude duže od 8 do 12 nedelja.

Ovo su opšte preporuke, s tim što doziranje treba prilagoditi individualno svakom pacijentu. Terapiju ambulantnih pacijenata treba započeti najmanjom preporučenom dozom, koja se po potrebi može povećavati do optimalnog delovanja. Stanje pacijenta treba redovno pratiti, i potrebu za nastavkom terapije treba preispitati, naročito u slučaju prestanka simptoma.

U određenim slučajevima može biti potreban nastavak terapije i nakon maksimalno preporučenog perioda, pri čemu je u tom slučaju neophodna ponovna procena zdravstvenog stanja pacijenta od strane lekara specijaliste.

Doziranje

Odrasli

Treba koristiti najmanju dozu kojom se postiže optimalna kontrola simptoma.

Optimalno doziranje i učestalost primene bromazepama treba da budu zasnivani na individualnom pristupu pacijentu, težini simptoma i prethodnoj terapiji psihotropnim lekovima.

Uobičajeno doziranje u domenu opšte medicine je 3-18 mg bromazepama dnevno u podeljenim dozama.

U izuzetnim slučajevima, kod hospitalizovanih pacijenata, u terapiji može da se daje i do maksimalne dnevne doze od 60 mg bromazepama u podeljenim dozama.

Preporučuje se smanjenje doze kod starijih pacijenata. Terapiju uvek treba postepeno obustavljati. Kod pacijenata koji su duže vreme bili na terapiji benzodiazepinima, može biti potreban duži period za postepeno smanjenje doze. Savetuje se i pregled lekara specijaliste.

Stariji i/ili iscrpljeni pacijenti

Kod starijih pacijenata treba primeniti manje doze zbog individualnih razlika u osetljivosti i farmakokinetici; ne sme se dati više od polovine preporučene doze za odrasle osobe (*videti odeljak 5.2*).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne sme se primenjivati terapija bromazepamom (*videti odeljak 4.3 Kontraindikacije*).

Kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega treba primenjivati najmanju moguću dozu zbog individualnih razlika u osetljivosti i farmakokinetici.

Kod starijih osoba i pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre, savetuje se redovna kontrola terapije i njen prekid što je pre moguće.

Deca

Lek Bromazepam HF se ne sme primenjivati kod dece mlađe od 12 godina. Bezbednost i efikasnost bromazepama nisu utvrđene kod dece mlađe od 12 godina. U odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2 opisani su trenutno dostupni podaci, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

4.3. Kontraindikacije

Bromazepam je kontraindikovano kod pacijenata sa:

- poznatom preosetljivošću na bromazepam, benzodiazepine ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- teškom respiratornom insuficijencijom.
- teškim oštećenjem funkcije jetre jer primena benzodiazepina može dovesti do pojave hepatičke encefalopatije.
- mijastenijom gravis.
- *sleep apnea* sindromom.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Amnezija

Benzodiazepini mogu da izazovu anterogradnu amneziju. Ovo stanje najčešće se javlja nekoliko sati nakon uzimanja leka, zbog čega, u cilju smanjenja rizika, pacijenti treba da vode računa da sebi obezbede neometan san od nekoliko sati. Amnezija može biti povezana sa neprimerenim ponašanjem (*videti takođe odeljak 4.8*).

Psihijatrijske i „paradoksalne” reakcije

Tokom terapije benzodiazepinima mogu se javiti sledeće reakcije, kao što su uznemirenost, agitacija, razdražljivost, agresivnost, deluzije, bes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprimereno ponašanje i drugi poremećaji ponašanja. U slučaju pojave ovih neželjenih dejstava, savetuje se prekid terapije.

Ova neželjena dejstva češće se javljaju kod dece i starijih osoba.

Trajanje terapije

Trajanje terapije treba da bude što je moguće kraće (*videti odeljak 4.2 Doziranje i način primene*). Ukupno trajanje terapije, uključujući i njeno postepeno obustavljanje, ne treba da bude duže od 8 do 12 nedelja. Posle ovog perioda, terapiju ne treba nastavljati bez ponovne procene zdravstvenog stanja pacijenta.

Preporučljivo je da se na početku terapije pacijent upozna sa njenim vremenskim ograničenjem, uz precizna objašnjenja vezana za postupak postepenog smanjenja doze. Takođe je važno da pacijent ima u vidu mogućnost pojave *rebound* fenomena, kako bi se na najmanju meru svela pacijentova zabrinutost pri eventualnoj pojavi simptoma tog tipa tokom obustavljanja terapije.

Istovremena upotreba alkohola/depresora CNS-a

Treba izbegavati istovremenu primenu bromazepama sa alkoholom i/ili depresorima CNS-a. Ovakva istovremena primena može da pojača klinička dejstva bromazepama, uključujući tešku sedaciju, klinički značajnu depresiju respiratornog i/ili kardiovaskularnog sistema, koji mogu da rezultuju komom ili smrtnim ishodom (*videti odeljke 4.5 i 4.9*).

Na početku terapije, pacijenta treba redovno kontrolisati, kako bi se doza i/ili učestalost davanja leka svele na minimum, kao i da bi se sprečilo predoziranje usled akumulacije leka.

Rizik od istovremene primene opioda

Istovremena primena bromazepama i opioda može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika, istovremeno propisivanje sedativa kao što su benzodiazepini ili slični lekovi, uključujući i lek Bromazepam HF, sa opiodima trebalo bi da bude rezervisano za pacijente koji nemaju druge mogućnosti lečenja. Ukoliko je doneta odluka da se lek Bromazepam HF propiše istovremeno sa opiodima, treba ga dati u najmanjoj mogućoj dozi, a trajanje lečenja treba da bude što kraće (*videti opšte preporuke za doziranje u odeljku 4.2*). Pacijente treba pažljivo pratiti zbog eventualne pojave respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, strogo je preporučeno da se pacijenti i njihovi negovatelji (gde je prikladno) obaveste o mogućim simptomima (*videti odeljak 4.5*).

Tolerancija

Posle ponovljene primene tokom nekoliko nedelja, može doći do smanjenja efikasnosti benzodiazepina.

Posebne grupe pacijenata

Benzodiazepine ne treba propisivati deci bez pažljivog razmatranja opravdanosti takve terapije; trajanje terapije mora biti minimalno.

Starijim pacijentima se propisuju manje doze (*videti odeljak 4.2 Doziranje i način primene*).

Kod pacijenata sa mijastenijom gravis kojima se propisuje bromazepam, treba voditi računa o postojećoj slabosti mišića.

Manje doze se takođe preporučuju i kod pacijenata sa hroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika od nastanka respiratorne depresije.

Benzodiazepini se ne preporučuju kao primarna terapija psihičkih oboljenja.

Benzodiazepine ne treba koristiti kao monoterapiju u lečenju depresije ili anksioznosti udružene sa depresijom (kod takvih pacijenata mogu se javiti suicidalne ideje). Zato bromazepam treba primenjivati oprezno, a propisanu dozu treba ograničiti kod pacijenata sa znacima i simptomima depresivnog poremećaja ili sklonosti suicidu.

Benzodiazepine treba sa posebnim oprezom primenjivati kod pacijenata koji u anamnezi imaju zavisnost od alkohola ili zloupotrebu lekova (*videti odeljak 4.5*).

Oštećenje funkcije jetre

Benzodiazepini mogu doprineti razvoju hepatičke encefalopatije kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*videti odeljak 4.3 Kontraindikacije*). Posebnu pažnju treba obratiti pri primeni bromazepama kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre.

Zavisnost

Primena benzodiazepina može da dovede do razvoja fizičke i psihičke zavisnosti od ovih lekova. Rizik od razvoja zavisnosti raste sa povećanjem doze i trajanja terapije; takođe je rizik veći i kod pacijenata koji u anamnezi imaju zavisnost od alkohola ili zloupotrebu lekova. Zbog toga bromazepam treba sa posebnim oprezom primenjivati kod pacijenata koji u anamnezi imaju zavisnost od alkohola ili zloupotrebu lekova. Zloupotreba je češće prijavljivana kod pacijenata koji zloupotrebljavaju više lekova (eng. *poly-drug abusers*).

Kada se primenjuju benzodiazepini sa dugotrajnim dejstvom, važno je upozoriti pacijenta da ne prelazi na terapiju benzodiazepinima sa kratkotrajnim dejstvom zato što se mogu razviti simptomi obustave leka. Kada se razvije fizička zavisnost, nagli prekid terapije će biti udružen sa simptomima obustave leka, koji mogu da se ispolje kao glavobolja, dijareja, bol u mišićima, veoma izražena anksioznost, napetost, uznemirenost, konfuzija i razdražljivost. Kod teških slučajeva, mogu se javiti: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, utrnulost ekstremiteta, preosetljivost na svetlost, buku i fizički kontakt, halucinacije ili konvulzije (*videti odeljak 4.8 Neželjena dejstva*).

Insomnija i anksioznost u sklopu rebound fenomena

Prolazni sindrom kod koga se po ukidanju terapije ponovo javljaju simptomi zbog kojih su benzodiazepini i uvedeni, ali sa pojačanim intenzitetom. Može biti udružen sa drugim reakcijama kao što su promene raspoloženja, anksioznost, poremećaji sna i uznemirenost. Rizik od razvoja sindroma obustave leka/*rebound* fenomena je veći pri naglom prekidu terapije, zbog čega se preporučuje postepeno smanjenje doze.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstance sa potvrđenim dejstvom

Lek Bromazepam HF, 1,5 mg, 3 mg, 6 mg, tablete sadrže laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Bromazepam HF, 3 mg, tablete sadrže azo boju *Cochenillrot lack* (*Cochineal red A* (E124)) koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Kada se primenjuju istovremeno sa alkoholom ili drugim depresorima CNS-a, benzodiazepini mogu pojačati neželjena dejstva kao što su sedacija i kardiorespiratorna depresija. Ne preporučuje se istovremena primena sa alkoholom.

Bromazepam treba primenjivati sa oprezom kada se kombinuje sa drugim depresorima CNS-a. Pri istovremenoj primeni sa antipsihoticima (neurolepticima), anksioliticima/sedativima, nekim antidepresivima, opioidima, antikonvulzivima i H₁ antihistaminicima sedativnog dejstva, može da dođe do pojačanja depresivnog uticaja na centralni nervni sistem.

Opioidi

Posebno treba voditi računa prilikom istovremene primene sa depresorima respiratorne funkcije, kao što su opioidi (analgetici, antitusici, supstitutivna terapija), posebno kod starijih ljudi.

Istovremenom primenom sedativnih lekova kao što su benzodiazepini ili slični lekovi, uključujući lek Bromazepam HF, sa opioidima, povećava se rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog dejstva na CNS. Dozu i trajanje istovremene primene treba ograničiti (*videti odeljak 4.4*)

Pri istovremenoj primeni, postoji opasnost od predoziranja drugih depresora CNS-a, uključujući alkohol (*videti odeljak 4.9.*).

Farmakokinetičke interakcije

Farmakokinetičke interakcije mogu da se jave kada se bromazepam primenjuje sa lekovima koji inhibiraju enzim jetre CYP3A4, povećajući koncentracije bromazepama u plazmi. To u manjoj meri važi i za benzodiazepine koji se metabolišu samo konjugacijom.

Treba biti oprezan pri istovremenoj primeni bromazepama i snažnih CYP3A4 inhibitora (na primer, azolni antimikotici, inhibitori proteaze ili neki makrolidi) i razmotriti primenu značajno umanjenje doze. U slučaju primene narkotičkih analgetika, može da dođe i do pojačanja euforije, što vodi povećanoj zavisnosti od leka.

Istovremena primena sa cimetidinom, za koga se zna da inhibira mnoge izoenzime citohrom P450 enzimskog sistema (posebno CYP3A3/4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C18, CYP2D6) može da produži poluvreme eliminacije bromazepama usled znatnog smanjenja klirensa na približno 50%.

Istovremena primena propranolola produžava poluvreme eliminacije bromazepama za približno 20%, što dovodi do neznatnog povećanja klirensa bromazepama.

Kombinovana primena sa fluvoksaminom, inhibitorom CYP1A2, dovodi do značajnog povećanja izloženosti bromazepamu (vrednost PIK povećana 2,4 puta) i poluvremena eliminacije (povećanje od 1,9 puta).

Bromazepam nije uticao na metabolizam antipirina, koji je surogat marker aktivnosti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C i CYP3A. Bromazepam nije indukovao glavne CYP450 izoenzime *in vitro* na mRNK; takođe nije aktivirao nuklearne hormonske receptore. Zbog toga je malo verovatno da će bromazepam izazvati farmakokinetičke interakcije na osnovu indukcije CYP450.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Iako za bromazepam ne postoje posebni klinički podaci, velika količina podataka koja se zasniva na kohortnim studijama ukazuje na to da izlaganje benzodiazepinima tokom prvog trimestra, nije udruženo sa povećanjem rizika od pojave velikih malformacija. Međutim, određene rane epidemiološke studije slučajeva i kontrola ukazale su na povećan rizik od pojave rascepa usne i nepca. Podaci su pokazali da je po izlaganju majke benzodiazepinima, rizik od rađanja deteta sa rascepom usne i nepca manji od 2/1000 u poređenju sa očekivanom stopom javljanja takvog defekta, od približno 1/1000 u opštoj populaciji.

Terapija velikim dozama benzodiazepina tokom drugog i/ili trećeg trimestra trudnoće, bila je udružena sa smanjenjem aktivnih pokreta fetusa i varijabilnošću srčanog ritma fetusa.

Kada terapija iz medicinskih razloga mora da bude primenjena u poslednjem trimestru trudnoće, čak i pri malim dozama može da dođe do razvoja sindroma mlitavog odojčeta (eng. *floppy infant syndrome*), uključujući aksijalnu hipotoniju, smetnje prilikom sisanja koje su uzrok slabog dobijanja na težini. Ovi znaci su reverzibilni, ali mogu da traju od 1 do 3 nedelje, u skladu sa poluvremenom eliminacije leka. Pri velikim dozama, kod novorođenčadi može da se razvije respiratorna depresija ili apneja i hipotermija. Osim toga, čak i ako ne dođe do pojave sindroma mlitavog odojčeta, nekoliko dana po rođenju mogu da se ispolje simptomi obustave leka kod neonatusa, uz hiperekscitabilnost, agitaciju i tremor.

Shodno tome, primena bromazepama u trudnoći može se razmatrati uz strogo poštovanje terapijskih indikacija i doziranja.

Ako je lek propisan osobi ženskog pola u generativnom periodu, treba je upozoriti da se obrati svom lekaru u vezi prestanka uzimanja leka ako planira trudnoću ili sumnja da je trudna.

U slučaju da je terapija bromazepamom neophodna tokom poslednjeg trimestra trudnoće, treba izbegavati velike doze, a novorođenčad kontrolisati da ne dođe do pojave simptoma i znakova obustave leka i/ili sindroma mlitavog odojčeta.

Ispitivanja benzodiazepina na životinjama pokazala su minimalan uticaj na fetus, dok su u nekoliko ispitivanja zabeleženi kasni poremećaji ponašanja kod potomstva izloženog *in utero*.

Dojenje

Dojenje se ne preporučuje tokom terapije jer se bromazepam izlučuje u majčino mleko.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Bromazepam HF ima snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti; za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje vozilima, ni rukovanje mašinama.

Sedacija, amnezija, poremećaj koncentracije i poremećaj mišićne funkcije mogu nepovoljno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. U slučaju nedovoljne količine sna, raste verovatnoća nastanka poremećaja pažnje (*videti takođe odeljak 4.5*). Ovo dejstvo je pojačano ukoliko pacijent uzima alkohol.

4.8. Neželjena dejstva

Lek Bromazepam HF se dobro podnosi u terapijskim dozama.

Sledeća neželjena dejstva su prijavljena tokom terapije bromazepamom, uz navedenu učestalost pojavljivanja:

Veoma često: $\geq 1/10$;

Često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$;

Povremeno: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$;

Retko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$;

Veoma retko: $< 1/10000$;

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa prema MedDRA	Neželjena dejstva
Poremećaji imunskog sistema	
Nepoznato	Hipersenzitivnost**, anafilaktički šok, angioedem
Psihijatrijski poremećaji	
Nepoznato	Stanje konfuzije*, dezorijentacija, emocionalni i poremećaji raspoloženja*, poremećaji libida, zavisnost od leka**, zloupotreba leka**, sindrom obustave leka** Depresija Paradoksalne reakcije, kao što su nemir**, agitacija**, iritabilnost**, agresivnost**, deluzije**, bes, noćne more**, halucinacije**, psihoze**, neprimereno ponašanje**, nervoza, anksioznost, neuobičajeni snovi, hiperaktivnost Anterogradna amnezija**, poremećaj pamćenja
Poremećaji nervnog sistema	
Nepoznato	Somnolencija*, glavobolja*, vrtoglavica*, smanjena pažnja*, ataksija*
Poremećaji oka	
Nepoznato	Diplopija*
Kardiološki poremećaji	
Nepoznato	Srčana insuficijencija, uključujući srčani zastoj
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Nepoznato	Respiratorna depresija
Gastrointestinalni poremećaji	
Nepoznato	Nauzeja*, povraćanje*, konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato	Osip, pruritus, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Nepoznato	Mišićna slabost*
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Nepoznato	Retencija urina

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Nepoznato	Zamor*
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Nepoznato	Padovi, frakture***

* Ova neželjena dejstva se uglavnom javljaju na početku terapije i nestaju nakon ponovljenog doziranja.

***Videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.*

***Rizik od padova i fraktura je povećan kod osoba koje istovremeno uzimaju sedative (uključujući i alkoholna pića), kao i kod starijih osoba.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Benzodiazepini često izazivaju pospanost, ataksiju, dizatriju i nistagmus. Predoziranje bromazepamom je retko životno ugrožavajuće ukoliko se ovaj lek koristi kao monoterapija, ali može dovesti do pojave nerazgovetnog govora, arefleksije, apneje, hipotenzije, kardiorespiratorne depresije i kome. Ukoliko dođe do pojave kome, ona obično traje nekoliko sati, ali može biti produžena i ciklična, posebno kod starijih pacijenata. Respiratorna depresija, kao posledica terapije benzodiazepinima, je ozbiljnija kod pacijenata sa respiratornim oboljenjem.

Benzodiazepini pojačavaju dejstva drugih depresora centralnog nervnog sistema, uključujući alkohol.

Terapija

Neophodno je praćenje vitalnih znakova pacijenta i primena suportivnih mera, u skladu sa kliničkim stanjem pacijenta. Posebno, pacijentima može biti potrebna simptomatska terapija za očuvanje funkcija kardiorespiratornog i centralnog nervnog sistema.

Dalja resorpcija bromazepama sprečava se korišćenjem odgovarajućih metoda, npr. primenom aktivnog uglja unutar 1-2 sata. Ukoliko se primenjuje aktivni ugalj, neophodna je zaštita disajnih puteva kod pospanih pacijenata. U slučaju kombinovanog predoziranja, treba razmotriti primenu gastrične lavaže, međutim, ne kao kao rutinsku meru.

U slučaju teške depresije CNS-a, treba razmotriti primenu antagoniste benzodiazepinskih receptora, flumazenila. Prilikom primene ovog leka, neophodno je pažljivo pratiti stanje pacijenta. Ima kratko poluvreme eliminacije (otprilike sat vremena), zbog čega je neophodan monitoring pacijenta po prestanku njegovog

dejstva. Flumazenil treba koristiti uz izuzetan oprez kod pacijenata na terapiji lekovima koji smanjuju prag za pojavu konvulzija (npr. triciklični antidepresivi). Za detaljnije informacije o pravilnoj upotrebi flumazenila, videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psiholeptici; derivati benzodiazepina

ATC šifra: N05BA08

Bromazepam je jedinjenje piridil benzodiazepina sa anksiolitičkim svojstvima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Bromazepam se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže unutar 2 sata od oralne primene. Apsolutna bioraspoloživost tableta bromazepama iznosi 60%.

Hrana može smanjiti bioraspoloživost bromazepama, međutim, klinički značaj nije utvrđen. Kod višestrukog doziranja bromazepama, obim resorpcije ostaje konstantan, a izmerene predvidive koncentracije u ravnotežnom stanju potvrđuju linearnu kinetiku leka. Koncentracije u plazmi u ravnotežnom stanju postižu se za približno 5-9 dana. Nakon primene višestrukih oralnih doza od 3 mg, tri puta dnevno, prosečna maksimalna koncentracija bromazepama u ravnotežnom stanju bila je 120 nanograma/mL, što je 3-4 puta veće od one koja je uočena nakon primene pojedinačne doze od 3 mg.

Distribucija

Posle resorpcije, bromazepam se brzo distribuira po organizmu. Prosečno 70% bromazepama se vezuje hidrofobnom interakcijom za proteine plazme; posrednici pri vezivanju su albumini i alfa-1-kiseli glikoprotein. Volumen distribucije iznosi približno 50 litara.

Biotransformacija

Bromazepam podleže ekstenzivnom metabolizmu u jetri, pri čemu nijedan od njegovih metabolita nema poluvreme eliminacije duže od poluvremena eliminacije samog bromazepama. Kvantitativno su najzastupljenija dva metabolita: 3-hidroksi bromazepam (manje aktivan u odnosu na bromazepam) i 2-(2-amino-5-bromo-3-hidroksibenzoil) piridin (neaktivan). Metaboliti bromazepama ne doprinose u značajnoj meri dejstvu leka.

Bromazepam se, barem jednim delom, metaboliše preko citohroma P450 (CYP450). Međutim, nisu identifikovani specifični CYP izoenzimi koji su uključeni u ovaj proces. Zapaženo je, međutim, da snažan CYP3A4 inhibitor (itakonazol) i umereni CYP2C9 inhibitor (flukonazol) nisu imali uticaj na farmakokinetiku bromazepama, iz čega proizilazi da ovi izoenzimi nisu u većoj meri uključeni u metabolizam bromazepama. Izražena interakcija sa fluvoksaminom (*videti odeljak 4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*) ukazuje na istovremenu uključenost CYP1A2.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije bromazepama je približno 20 sati, a njegov klirens iznosi približno 40 mL/min.

Metabolizam je ključni put eliminacije bromazepama. Samo 2% resorbovanog bromazepama se izlučuje u neizmenjenom obliku urinom, a 27% u vidu glukuronid konjugata 3-hidroksi-bromazepama i 40% u obliku 2-(2-amino-5-bromo-3-hidroksibenzoil) piridina.

Farmakokinetika kod posebnih grupa pacijenata

Starija populacija

Stariji pacijenti mogu imati znatno veću maksimalnu koncentraciju u plazmi, manji volumen distribucije, povišenu vrednost slobodne frakcije u serumu, manji klirens, a samim tim i produženo poluvreme eliminacije. Iz tog razloga, koncentracija bromazepama u ravnotežnom stanju, prilikom primene bilo koje doze, biće u proseku skoro dva puta veća kod starije osobe u poređenju sa mlađom (*videti odeljak 4.2 Doziranje i način primene*).

Farmakološka dejstva benzodiazepina su izraženija kod starijih nego kod mlađih pacijenata, čak i pri sličnim koncentracijama benzodiazepina u plazmi, verovatno usled promena u interakcijama lek-receptor povezanih sa uzrastom, post-receptorskih mehanizama i funkcije organa. Preporučuje se smanjenje doze kod starijih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije sprovedeno formalno ispitivanje farmakokinetike i nisu prikupljeni podaci o populacionoj farmakokinetici kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nije sprovedeno formalno ispitivanje farmakokinetike i nisu prikupljeni podaci o populacionoj farmakokinetici kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogenost

Ispitivanja karcinogenosti na pacovima nisu pružila bilo kakve dokaze o postojanju karcinogenog potencijala bromazepama.

Genotoksičnost

U *in-vitro* i *in-vivo* testovima, bromazepam nije pokazao genotoksična svojstva.

Uticaj na plodnost

Dnevni oralni unos bromazepama nije imao uticaj na plodnost i opšte reproduktivne osobine pacova.

Reproduktivna toksičnost

Povećanje fetalnog mortaliteta, povećanje stope mrtvorodenih i smanjenje stope preživljavanja mladunaca, zabeleženi su pri davanju bromazepama skotnim ženkama pacova. U ispitivanjima embriotoksičnosti/teratogenosti nije zabeleženo teratogeno dejstvo pri dozama do 125 mg/kg dnevno.

Nakon oralne primene doza do 50 mg/kg dnevno kod skotnih ženki kunića, zabeleženo je smanjenje prirasta telesne mase ženki, smanjenje telesne mase fetusa i porast incidence resorpcije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Bromazepam HF, 1,5 mg, tablete

- Laktoza, monohidrat;
- Akacija, osušena raspršivanjem;
- Skrob, kukuruzni;
- Talk;
- Natrijum-laurilsulfat;
- Magnezijum-stearat;
- Kroskarmeloza-natrijum;
- *Chinolingelblack* (Quinoline Yellow (E 104)).

Bromazepam HF, 3 mg, tablete

- Laktoza, monohidrat;

- Akacija, osušena raspršivanjem;
- Skrob, kukuruzni;
- Talk;
- Natrijum-laurilsulfat;
- Magnezijum-stearat;
- Kroskarmeloza-natrijum;
- *Cochenillrot lack (Cochineal red A (E 124)).*

Bromazepam HF, 6 mg, tablete

- Laktoza, monohidrat;
- Akacija, osušena raspršivanjem;
- Skrob, kukuruzni;
- Talk;
- Natrijum-laurilsulfat;
- Magnezijum-stearat;
- Kroskarmeloza-natrijum;
- *Green lack (Quinoline Yellow (E 104) i Indigotine (E 132)).*

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Bromazepam HF, 1,5 mg, tablete

Unutrašnje pakovanje je blister (Al/PVC) koji sadrži 15 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

Bromazepam HF, 3 mg, tablete

Unutrašnje pakovanje je blister (Al/PVC) koji sadrži 15 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

Bromazepam HF, 6 mg, tablete

Unutrašnje pakovanje je blister (Al/PVC) koji sadrži 20 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 blister (ukupno 20 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Bromazepam HF, 1,5 mg, tablete, 30 x (1,5 mg): 515-01-01221-21-001

Bromazepam HF, 3 mg, tablete, 30 x (3 mg): 515-01-01222-21-001

Bromazepam HF, 6 mg, tablete, 20 x (6 mg): 515-01-01223-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 05.12.1994.

Datum poslednje obnove dozvole: 26.01.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2022.