

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bromazepam INN-FARM 1,5 mg tablete

Bromazepam INN-FARM 3 mg tablete

Bromazepam INN-FARM 6 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Bromazepam INN-FARM 1,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 1,5 mg bromazepama.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 94,30 mg laktoze monohidrata; glejte poglavje 4.4.

Bromazepam INN-FARM 3 mg tablete

Ena tableta vsebuje 3 mg bromazepama.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 92,60 mg laktoze monohidrata; glejte poglavje 4.4.

Bromazepam INN-FARM 6 mg tablete

Ena tableta vsebuje 6 mg bromazepama.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 89,222 mg laktoze monohidrata; glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

* tableta

Bromazepam INN-FARM 1,5 mg tablete

Bele ali skoraj bele, okrogle, bikonveksne tablete, z razdelilno zarezo na eni strani tablete, premera približno 9 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

Bromazepam INN-FARM 3 mg tablete

Rožnate, okrogle, bikonveksne tablete, z razdelilno zarezo na eni strani tablete, premera približno 9 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

Bromazepam INN-FARM 6 mg tablete

Svetlo sivo-zelene, okrogle, bikonveksne tablete, z razdelilno zarezo na eni strani tablete, premera približno 9 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- anksioznost

Benzodiazepini so pri odraslih bolnikih indicirani le v primeru hudih anksioznih motenj, ki bolnika močno onespobijo ali izčrpajo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Trajanje zdravljenja naj bo čim krajše. Skupno trajanje zdravljenja ne sme presegati 8 do 12 tednov, vključno s časom postopnega zmanjševanja odmerka.

Na začetku zdravljenja je treba bolnika redno spremljati, da se določi najnižji učinkovit odmerek in/ali najkrajši čas zdravljenja zaradi nevarnosti prevelikega odmerjanja, povzročene s kopičenjem zdravila v telesu.

Navedeni odmerki so splošna priporočila in jih je treba določiti individualno. Zdravljenje ambulantnih bolnikov je treba začeti z majhnimi odmerki, ki se postopoma povečujejo do optimalne ravni.

Bolnika je treba redno spremljati in ocenjevati potrebo po nadaljnjem zdravljenju, zlasti če je bolnik brez simptomov.

V nekaterih primerih bo treba zdravljenje nadaljevati dlje, kot je priporočeno. V takih primerih je še posebej pomembna strokovna in natančna ponovna ocena bolnikovega stanja.

Odrasli

Uporabiti je treba najnižji odmerek, s katerim še lahko nadzorujemo simptome.

Optimalni odmerek in čas uporabe zdravila Bromazepam INN-FARM je treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej glede na resnost simptomov in anamnezo predhodnega jemanja psihotropnih zdravil.

Običajni odmerek za ambulantne bolnike je od 3 mg do 18 mg na dan, razdeljen na več odmerkov.

V posebnih okoliščinah se lahko hospitaliziranim bolnikom predpiše največji dnevni odmerek do 60 mg, razdeljen na več odmerkov.

Zdravljenje je treba vedno prekinjati postopoma. Bolniki, ki so jemali benzodiazepine dlje časa, bodo morda potrebovali daljše obdobje postopnega zmanjševanja odmerka. Dobro bi jim bilo zagotoviti strokovno pomoč.

Starejši in/ali oslabljeni bolniki

Pri starejših osebah je potreben nižji odmerek zdravila zaradi individualnih razlik v občutljivosti na zdravilo in razlik v farmakokinetiki; odmerki ne smejo preseči polovice priporočenega dnevnega odmerka (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter in/ali ledvic potrebujejo nižje odmerke zdravila zaradi individualnih razlik v občutljivosti na zdravilo in razlik v farmakokinetiki.

Pri starejših bolnikih in bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter in/ali ledvic je treba redno ocenjevati potrebo po zdravljenju in z jemanjem čim prej prenehati.

Pediatrična populacija

Zdravila Bromazepam INN-FARM se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let.

Način uporabe

Tablete zdravila Bromazepam INN-FARM so namenjene za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- miastenija gravis,
- huda respiratorna insuficienca,
- sindrom apneje v spanju,
- huda jetrna insuficienca (benzodiazepini niso indicirani za zdravljenje bolnikov s hudo jetrno insuficienco, ker lahko povzročijo encefalopatijo).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Amnezija

Benzodiazepini lahko povzročijo anterogradno amnezijo. Anterogradna amnezija se lahko pojavi pri večjih terapevtskih odmerkih (dokumentirana je bila pri odmerku 6 mg), tveganje se povečuje s povečevanjem odmerka (glejte poglavje 4.8). To stanje se običajno pojavi nekaj ur po zaužitju, zato bi bilo koristno, da bi bolnika poučili, naj si po zaužitju tablet zagotovi od 7 do 8 ur neprekinjenega spanja. Amnezija je lahko povezana z neprimernim vedenjem (glejte tudi poglavje 4.8).

Psihiatrične in »paradoksne« reakcije

Znano je, da se med uporabo benzodiazepinov pojavijo reakcije, kot so nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, blodnje, jeza, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in drugo neobičajno vedenje. Če se ti učinki pojavijo, se mora zdravljenje prekiniti. Te reakcije so pogostejše pri otrocih in starejših.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja mora biti čim krajše (glejte poglavje 4.2). Skupno trajanje zdravljenja ne sme preseči 8 do 12 tednov, vključno z obdobjem postopnega zmanjševanja odmerka. Če se zdravljenje podaljša po tem obdobju, je obvezna ponovna ocena bolnikovega stanja.

Na začetku zdravljenja je koristno bolnika obvestiti, da bo zdravljenje trajalo le omejeno obdobje in mu natančno pojasniti, kako se bo odmerjanje postopoma zmanjševalo. Poleg tega je pomembno, da bolnika opozorimo na možnost ponovitve simptomov (t. i. »rebound fenomen«), da zmanjšamo strah pred pojavom teh simptomov ob prekinitvi zdravljenja.

Poročali so tudi o možnosti pojava odtegnitvenih simptomov med dvema odmerkoma pri uporabi kratkodelujočih benzodiazepinov, zlasti če so ti odmerki veliki. Če se bolniku daje dolgodelujoče benzodiazepine, jih ne smemo zamenjati s kratkodelujočimi, saj se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi.

Sočasna uporaba alkohola/zaviralcev osrednjega živčnega sistema

Sočasni uporabi bromazepam z alkoholom ali/in zaviralci osrednjega živčnega sistema se je treba izogibati. Tovrstna sočasna uporaba lahko poveča klinične učinke bromazepama, ki lahko vključujejo hudo sedacijo, klinično pomembno respiratorno depresijo in/ali depresijo srčno-žilnega sistema (glejte poglavje 4.5). Bolnikovo stanje je treba na začetku zdravljenja redno preverjati, da se lahko kar se da zmanjša odmerek in/ali pogostnost jemanja in tako prepreči preveliko odmerjanje zaradi kopičenja zdravila.

Tveganje pri sočasni uporabi opioidov

Sočasna uporaba zdravila Bromazepam INN-FARM in opioidov lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila, kot je zdravilo Bromazepam INN-FARM, in opioidov omejeno le na bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso mogoče. Če je sprejeta odločitev za sočasno predpisovanje zdravila Bromazepam INN-FARM in opioidov, je potrebno uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše (glejte tudi splošno priporočilo za odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolnike je treba pozorno spremljati glede pojava znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. S tega vidika se močno priporoča seznanitev bolnikov in njihovih skrbnikov (kadar je to primerno) s temi simptomi (glejte poglavje 4.5).

Toleranca

Po nekajtedenski neprekinjeni uporabi benzodiazepinov se lahko učinek zdravila zmanjša.

Posebne skupine bolnikov

Benzodiazepinov se ne sme dajati otrokom brez natančne ocene potrebe po zdravljenju. Trajanje zdravljenja mora biti čim krajše. Pri starejših bolnikih je treba predpisati manjše odmerke (glejte poglavje 4.2). Zaradi miorelaksacijskega učinka benzodiazepinov je pri starejših bolnikih povečano tveganje za padce in posledične zlome kolka. Manjše odmerke se priporoča tudi pri bolnikih s kronično respiratorno insuficienco zaradi tveganja za pojav respiratorne depresije. Benzodiazepini niso indicirani za zdravljenje bolnikov s

hudo insuficienco jeter, ker lahko pospešijo razvoj encefalopatije. Benzodiazepini niso priporočljivi za primarno zdravljenje psihoz (glejte poglavje 4.2).

Benzodiazepinov se ne sme uporabljati samostojno za zdravljenje depresije ali anksioznosti, povezane z depresijo (pri takih bolnikih lahko izzovejo samomor). Bromazepam se mora zato uporabljati previdno, velikost predpisanega odmerka pa mora biti pri bolnikih z znaki in simptomi depresivne motnje ali samomorilnimi mislimi omejena.

Benzodiazepine je treba uporabljati posebej previdno pri bolnikih z znano ali domnevno zlorabo alkohola, zdravil ali drog v anamnezi (glejte poglavje 4.5).

Odvisnost

Uporaba benzodiazepinov lahko povzroči razvoj fizične in psihične odvisnosti. Tveganje za razvoj odvisnosti narašča z velikostjo odmerka in trajanjem zdravljenja ter je večje pri bolnikih z znano odvisnostjo od alkohola in/ali zdravil/narkotikov v anamnezi.

Če se razvije fizična odvisnost, bodo prekinitev zdravljenja spremljali odtegnitveni simptomi. Ti lahko vključujejo glavobol, drisko, mialgijo, izrazito tesnobo, napetost, nemir, zmedenost ali razdražljivost. V hudih primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzza, odrevenelost in mravljinčenje v okončinah, preobčutljivost na svetlobo, hrup in telesni stik, halucinacije in epileptični napadi (glejte poglavje 4.8).

Povratni učinek

Po prekinitvi zdravljenja lahko pride do povratne anksioznosti in nespečnosti. Gre za prehodni sindrom, pri katerem se ponovno, vendar v izrazitejši obliki, pojavijo simptomi, zaradi katerih je bilo zdravljenje z benzodiazepini uvedeno. Spremljajo ga lahko druge reakcije, vključno s spremembami razpoloženja, tesnobo ali motnjami spanja in nemir.

Ker je tveganje za odtegnitveni sindrom in povratni učinek po nenadni prekinitvi zdravljenja večje, zdravljenja ne smemo prekinjati nenadoma, temveč je treba odmerek zdravila zmanjševati postopoma.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila

Tablete zdravila Bromazepam INN-FARM vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Benzodiazepini povzročajo aditiven učinek, če se jemljejo sočasno z alkoholom ali drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema, kar lahko zmanjša sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev. Tega zdravila ni priporočljivo jemati sočasno z alkoholom.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi z drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema.

Pri sočasni uporabi z antipsihotiki (nevroleptiki), hipnotiki, anksiolitiki/sedativi, antidepressivi, opioidi, antiepileptiki, anestetiki in antihistaminiki lahko pride do okrepitev zaviralnega učinka na osrednji živčni sistem.

Posebna previdnost, še zlasti pri starejših bolnikih, je potrebna pri sočasni uporabi z zdravili, ki imajo zaviralni učinek na dihalno funkcijo, kot so opioidi (analgetiki, antitusiki, nadomestno zdravljenje odvisnosti od opioidov).

Opioidi

Sočasna uporaba sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila, kot je zdravilo Bromazepam INN-FARM, z opioidi zaradi aditivnega zaviralnega učinka na osrednji živčni sistem poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Odmerjanje in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetične interakcije

Farmakokinetične interakcije se lahko pojavijo, če se bromazepam uporablja sočasno z zdravili, ki zavirajo jetrni encim CYP3A4 in tako povečajo koncentracijo bromazepama v plazmi. Previdnost je zato potrebna pri sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 (kot so azolni antimikotiki, zaviralci proteaz ali nekateri makrolidi); razmisliti je treba o možnem znatnem zmanjšanju odmerka. Sočasna uporaba opioidov lahko povzroči povečano evforijo, kar lahko povzroči večjo psihično odvisnost od zdravila.

Cimetidin in propranolol podaljšata razpolovni čas izločanja bromazepama.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Specifičnih kliničnih podatkov o uporabi bromazepama v prvem trimesečju nosečnosti ni na voljo, velika količina podatkov iz kohortnih študij pa kaže, da izpostavljenost benzodiazepinom v prvem trimesečju nosečnosti ni povezana s povečanim tveganjem za večje malformacije. Nekatero zgodnejše epidemiološke študije primerov in kontrol so pokazale povečano tveganje za nastanek ustnih shiz. Podatki kažejo, da je tveganje za rojstvo otroka z ustno shizo po izpostavljenosti matere benzodiazepinom $< 2/1000$, v primerjavi s pričakovano stopnjo za takšne malformacije v splošni populaciji, ki je približno $1/1000$.

Pri zdravljenju z velikimi odmerki benzodiazepina v drugem in/ali tretjem trimesečju nosečnosti so pri plodu opazili zmanjšano aktivnost gibov in spremenljiv srčni ritem.

Kadar je iz medicinsko utemeljenih razlogov potrebno zdravljenje v zadnjem obdobju nosečnosti, se lahko tudi pri majhnih odmerkih pojavijo določeni učinki pri novorojenčku, kot so hipotonija in težave pri sesanju, ki vodijo do slabšega pridobivanja telesne mase (t. i. sindrom ohlapnega novorojenčka). Ti znaki so reverzibilni in lahko trajajo od 1 do 3 tedne, odvisno od razpolovnega časa zdravila. Pri velikih odmerkih se lahko pri novorojenčku pojavijo respiratorna depresija ali apneja in hipotermija. Poleg tega se lahko pri novorojenčku razvije odtegnitveni sindrom, ki se kaže s hiperekscitabilnostjo, agitacijo in tremorjem. Te znake lahko opazimo nekaj dni po rojstvu, tudi če se sindrom ohlapnega novorojenčka ni razvil.

Ob upoštevanju teh podatkov se bromazepam med nosečnostjo lahko uporablja le, če se strogo upošteva terapevtske indikacije in odmerjanje.

Če je zdravljenje z bromazepamom v zadnjem obdobju nosečnosti nujno, se je treba izogibati velikim odmerkom in po rojstvu novorojenčka skrbno spremljati zaradi možnosti pojava odtegnitvenega sindroma in/ali sindroma ohlapnega novorojenčka.

Dojenje

Ker se bromazepam izloča v materino mleko, se dojenja med jemanjem bromazepama ne priporoča.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

To zdravilo lahko vpliva na psihofizične sposobnosti, še posebej če se jemlje sočasno z alkoholom ali zaviralci osrednjega živčnega sistema.

Sedacija, amnezija, motnje koncentracije in okvarjena mišična funkcija lahko vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Če se zmanjša čas trajanja spanja, lahko pride do zmanjšanja budnosti (glejte poglavje 4.5). Ta učinek je še povečan, če je bolnik zaužil alkohol.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z bromazepamom, so navedeni spodaj. Razvrščeni so po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA. Znotraj posameznega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, ki je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA organski sistem	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	
neznana pogostnost	preobčutljivost, anafilaktični šok, angioedem
Psihiatrične motnje	
neznana pogostnost	stanje zmedenosti*, čustvena motnja*, motnje libida, odvisnost od zdravila**, zloraba zdravila**, odtegnitveni sindrom** depresija paradokсне reakcije, kot so nemir, agitacija, razdražljivost, agresija, blodnje, jeza, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje** anterogradna amnezija**, okvara spomina
Bolezni živčevja	
neznana pogostnost	somnolenca*, glavobol*, omotica*, zmanjšana budnost*, ataksija*
Očesne bolezni	
neznana pogostnost	diplopija*
Srčne bolezni	
neznana pogostnost	srčno popuščanje, vključno z zastojem srca
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
neznana pogostnost	respiratorna depresija
Bolezni prebavil	
neznana pogostnost	navzea*, bruhanje*, zaprtje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana pogostnost	povišanje ravni jetrnih encimov (AST, ALT, LDH, alkalne fosfataze) in bilirubina***
Bolezni kože in podkožja	
neznana pogostnost	izpuščaj, pruritus, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana pogostnost	šibkost mišic*
Bolezni sečil	
neznana pogostnost	retenca urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
neznana pogostnost	utrujenost*
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
neznana pogostnost	padci, zlomi****

* Ta fenomen se v glavnem pojavi na začetku zdravljenja in običajno izzveni z nadaljnjo uporabo.

** Glejte poglavje 4.4.

*** Rahlo povišane vrednosti jetrnih encimov (AST, ALT, LDH, alkalne fosfataze) in bilirubina, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

**** Tveganje za padce in zlome je povečano pri starejših bolnikih in tistih, ki sočasno jemljejo zdravila s sedativnim učinkom (vključno z alkoholom).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
tel.: +386 (0)8 2000 500
faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Benzodiazepini pogosto povzročajo zaspanost, ataksijo, dizatrijo in nistagmus. Preveliko odmerjanje samega bromazepama je redko smrtno nevarno, lahko pa povzroči nerazločen govor, arefleksijo, apnejo, hipotenzijo, kardiorespiratorno depresijo in komo. Če pride do kome, ta običajno traja nekaj ur, lahko pa je bolj dolgotrajna in ciklična, zlasti pri starejših bolnikih. Zaviralni učinki benzodiazepinov na dihalo so resnejši pri bolnikih z boleznijo dihal.

Benzodiazepini povečajo učinke drugih zaviralcev osrednjega živčnega sistema, vključno z alkoholom.

Zdravljenje

Potrebno je spremljanje bolnikovih vitalnih znakov in vzpostavitev podpornih ukrepov, kot jih narekuje bolnikovo klinično stanje. Bolniki potrebujejo predvsem simptomatsko zdravljenje učinkov bromazepama na kardiorespiratorni sistem ali neželenih učinkov na osrednji živčni sistem.

Nadaljnjo absorpcijo je treba preprečiti z ustreznimi metodami, npr. z uporabo aktivnega oglja v prvi do drugi uri po zaužitju. V primeru uporabe aktivnega oglja je pri bolnikih z motnjami zavesti potrebno zaščititi dihalne poti z intubacijo. V primeru sočasnega zaužitja več različnih zdravil je treba razmisliti o izpiranju želodca, vendar ne kot rutinskem ukrepu.

Če je depresija osrednjega živčnega sistema huda, je potrebno razmisliti o uporabi flumazenila, ki je antagonist benzodiazepinov. Daje se samo pod strogim nadzorom. Flumazenil ima kratek razpolovni čas izločanja (približno 1 uro), zato je treba bolnika po prenehanju njegovega delovanja spremljati. Flumazenil je treba uporabljati še posebej previdno v primerih sočasnega zaužitja bromazepama in zdravil, ki znižujejo prag za epileptične napade (npr. triciklični antidepresivi). Za podrobnejše informacije o uporabi flumazenila glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, anksiolitiki; oznaka ATC: N05BA08

Bromazepam je anksiolitik iz skupine benzodiazepinov. Poleg izrazitega anksiolitičnega delovanja ima tudi hipnotično, miorelaksantno in antikonvulzivno delovanje. Mehanizem delovanja je povezan s povečano aktivnostjo gama-aminomaslene kisline (GABA), glavnega inhibitornega nevrottransmitterja v možganih.

Anksiolitično delovanje se kaže z odpravljanjem čustvenih motenj, kot so psihična napetost, psihomotorični nemir, agitacija, razdražljivost, zmanjšana koncentracija, strah, negotovost, motnje v odnosih. Prav tako odpravlja somatske reakcije, ki spremljajo tesnobo, tako da stabilizira nevrovegetativni sistem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Bromazepam se iz gastrointestinalnega sistema hitro in popolnoma absorbira. Največje koncentracije v plazmi so dosežene v eni do dveh urah po zaužitju, pri čemer te znašajo 70–99 ng/ml. Povprečna biološka uporabnost je 84 %, absolutna biološka uporabnost nespremenjene učinkovine pa 60 %.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže povprečno 70 % bromazepama. Porazdelitveni volumen je 50 l.

Biotransformacija

Bromazepam se presnavlja v jetrih. Kvantitativno prevladujeta dva presnovka: 3-hidroksi-bromazepam in 3-hidroksibenzoil piridin. Presnovi se približno 58–77 % zaužitega odmerka.

Izločanje

Skozi ledvice se izloči približno 70 % učinkovine, in sicer predvsem v konjugirani obliki, 2–3 % pa se je izloči v nespremenjeni obliki.

Z blatom se izloči 2–6 % učinkovine.

Razpolovni čas izločanja je od 8 do 20 ur; ta čas je pri starejših osebah daljši.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Razpolovni čas izločanja je lahko pri starejših bolnikih podaljšan (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

Študije kancerogenosti, izvedene na podganah, niso pokazale, da bi bromazepam imel kancerogeni potencial.

Genotoksičnost

Bromazepam se ni izkazal za genotoksičnega v *in vitro* in *in vivo* testih.

Vpliv na plodnost

Dnevna peroralna aplikacija ni vplivala na plodnost in sposobnost razmnoževanja podgan.

Teratogenost

Ko so bromazepam dajali brejim podganam, so opazili, da je prišlo do povečanja umrljivosti plodov in stopnje mrtvorojenosti ter zmanjšanja preživetja novorojenih mladičev. V študijah embriotoksičnosti in teratogenosti pri odmerku 125 mg/kg/dan niso opazili teratogenega učinka.

Po peroralni aplikaciji odmerkov do 50 mg/kg/dan so pri brejih kuncih opazili zmanjšano povečanje telesne mase mater med brejostjo, zmanjšano maso ploda in povečano incidenco resorpcije zarodkov.

Kronična toksičnost

V dolgotrajnih toksikoloških študijah niso opazili nepravilnosti, razen povečanja mase jeter. Histopatološka preiskava je pokazala centrilobularno hepatocelularno hipertrofijo, ki jo pripisujejo indukciji encimov z bromazepamom. Škodljivi učinki, ki so se pojavili pri velikih odmerkih, so bili: blaga do zmerna sedacija, ataksija, izolirane tranzitorne konvulzije, občasno zvišanje serumske alkalne fosfataze in mejno zvišanje SGPT (ALT).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

silicizirana mikrokristalna celuloza (98 % mikrokristalne celuloze in 2 % koloidnega, brezvodnega silicijevega dioksida)

delno predgelirani koruzni škrob
smukec
magnezijev stearat
barvilo E127 (eritrozin) (za 3 mg)
rumeni železov oksid (E172) (za 6 mg)
barvilo E132 (indigotin) (za 6 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Bromazepam INN-FARM 1,5 mg tablete

Škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet) v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminijaste folije.

Bromazepam INN-FARM 3 mg tablete

Škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet) v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminijaste folije.

Bromazepam INN-FARM 6 mg tablete

Škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet) v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminijaste folije.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

INN-FARM d.o.o.
Maleševa ulica 14
1000 Ljubljana
Slovenija
tel.: +386 (0)70 390 711
e-pošta: info@inn-farm.si

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/03041/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6.11.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 5. 2023