

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bromazepam INN-FARM 1,5 mg tablete

Bromazepam INN-FARM 3 mg tablete

Bromazepam INN-FARM 6 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bromazepam INN-FARM 1,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 1,5 mg bromazepama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna tableta sadrži 94,30 mg laktoze hidrata, vidjeti dio 4.4.

Bromazepam INN-FARM 3 mg tablete

Jedna tableta sadrži 3 mg bromazepama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna tableta sadrži 92,60 mg laktoze hidrata, vidjeti dio 4.4.

Bromazepam INN-FARM 6 mg tablete

Jedna tableta sadrži 6 mg bromazepama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna tableta sadrži 89,222 mg laktoze hidrata, vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Bromazepam INN-FARM 1,5 mg tablete

Bijele ili gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani, promjera približno 9 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Bromazepam INN-FARM 3 mg tablete

Ružičaste, okrugle, bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani, promjera približno 9 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Bromazepam INN-FARM 6 mg tablete

Svijetlo sivkasto zelene, okrugle, bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani, promjera približno 9 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Anksioznost

Benzodiazepini su indicirani u odraslih bolesnika samo u slučajevima teških anksioznih poremećaja, koji u velikoj mjeri onespobljavaju ili iscrpljuju bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Trajanje liječenja treba biti što je kraće moguće. Cjelokupna terapija ne smije trajati dulje od 8-12 tjedana, uključujući i vrijeme postupnog smanjivanja doze.

Na početku liječenja bolesnika je potrebno redovito nadzirati kako bi se odredila najniža djelotvorna doza i/ili najkraće razdoblje davanja lijeka zbog opasnosti od predoziranja uslijed nakupljanja lijeka u organizmu.

Preporučene doze su općenite, a doziranje treba biti individualno određeno. Liječenje ambulantnih bolesnika potrebno je započeti niskim dozama, i postupno ih povećavati do optimalne razine.

Bolesnika treba redovito kontrolirati i procijeniti potrebu za nastavkom terapije, pogotovo ako su nestali simptomi zbog kojih je liječenje započeto.

U određenim slučajevima, bit će potreban nastavak terapije dulje od preporučenog vremena. U takvim slučajevima posebno stručno i pažljivo treba ponovno procijeniti stanje bolesnika.

Odrasli

Potrebno je koristiti najnižu dozu kojom se može postići kontrola simptoma.

Optimalnu dozu i vrijeme davanja lijeka Bromazepam INN-FARM treba prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno, kao i težini simptoma, te prethodnom uzimanju psihotropnih lijekova.

Uobičajena doza u ambulantnih bolesnika je 3 mg do 18 mg dnevno, podijeljeno u više doza.

U posebnim okolnostima, kod hospitaliziranih bolesnika, mogu se odrediti maksimalne dnevne doze do 60 mg, podijeljeno u više doza.

Liječenje je uvijek potrebno prekidati postupno. Bolesnicima koji su uzimali benzodiazepine duže vrijeme, trebat će više vremena za prekid terapije. Bilo bi dobro osigurati im specijalističku pomoć.

Stariji i/ili onemoćali bolesnici

Starijim osobama potrebno je odrediti niže doze lijeka, zbog individualnih razlika u osjetljivosti na lijek i razlika u farmakokinetici; doze ne smiju prelaziti polovinu preporučene dnevne doze (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre i /ili bubrega trebaju niže doze zbog individualnih razlika u osjetljivosti na lijek i razlika u farmakokinetici.

U starijih bolesnika i bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega potrebno je redovito procjenjivati potrebu za liječenjem i što je prije moguće obustaviti primjenu lijeka.

Pedijatrijska populacija

Bromazepam INN-FARM se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 12 godina.

Način primjene

Bromazepam INN-FARM tablete namijenjene su za primjenu kroz usta.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Miastenija gravis.
- Teška respiratorna insuficijencija.
- Sindrom apneje u snu.
- Teška jetrena insuficijencija (benzodiazepini nisu indicirani u bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom zbog mogućnosti pojave encefalopatije).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Amnezija

Benzodiazepini mogu inducirati anterogradnu amneziju. Anterogradna amnezija može se javiti prilikom uporabe viših terapijskih doza (dokumentirana je pri primjeni doza od 6 mg), rizik se povećava s povećanjem doza (vidjeti dio 4.8). Takvo se stanje obično javlja nekoliko sati nakon

uzimanja lijeka, stoga bi bilo dobro uputiti bolesnika da si osigura 7-8 sati neometanog sna nakon uzimanja tableta. Amnezija može biti povezana s neprimjerenim ponašanjem. (vidjeti dio 4.8).

Psihijatrijske i "paradoksalne" reakcije

Poznato je da se tijekom primjene benzodiazepina mogu pojaviti reakcije poput nemira, agitacije, iritabilnosti, agresivnosti, deluzija, bijesa, noćnih mora, halucinacija, psihoza, neprikladnog ponašanja i drugog neobičnog ponašanja. Ako se takve reakcije pojave, liječenje je potrebno prekinuti. Pojava ovih reakcija vjerojatnija je u djece i starijih.

Trajanje liječenja

Liječenje treba trajati što je moguće kraće (vidjeti dio 4.2). Sveukupno trajanje liječenja ne smije prelaziti 8-12 tjedana, uključujući i vrijeme postupnog smanjivanja doze. Za produljenje terapije izvan ovog vremena, obavezna je ponovna procjena bolesnikova stanja.

Korisno je na početku liječenja obavijestiti bolesnika da će liječenje biti ograničenog trajanja i objasniti mu da će doza biti postupno smanjivana. Štoviše, važno je da se bolesniku ukaže na mogućnost povratka simptoma ('rebound' fenomena) kako bi se smanjio strah od pojave tih simptoma pri prestanku terapije.

Zabilježeno je da se pri davanju benzodiazepina kratkog djelovanja simptomi apstinencije mogu pojaviti i između dviju doza, posebno ako su doze visoke. Kada se daju benzodiazepini s dugim djelovanjem, ne smiju se zamijeniti benzodiazepinima s kratkim djelovanjem, jer se i tada mogu pojaviti simptomi apstinencije.

Istodobna primjena s alkoholom/depresorima SŽS-a

Konkomitantna primjena bromazepama s alkoholom ili/i depresorima SŽS-a mora se izbjegavati. Takva istodobna primjena ima potencijal za povećanje kliničkih učinaka bromazepama što može uključivati tešku sedaciju, klinički značajnu respiratornu i/ili kardiovaskularnu depresiju (vidjeti dio 4.5). Na početku liječenja potrebno je redovito nadzirati bolesnika kako bi se doziranje i/ili učestalost primjene svele na minimum, te radi sprečavanja predoziranja zbog akumulacije lijeka.

Rizik pri istodobnoj primjeni s opioidima

Istodobna primjena lijeka Bromazepam INN-FARM i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi kao što je Bromazepam INN-FARM s opioidima treba biti rezervirano za bolesnike za koje druge metode liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o propisivanju Bromazepam INN-FARMa istodobno s opioidima, treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti također opće preporuke o doziranju u dijelu 4.2).

U takvih bolesnika treba pažljivo pratiti znakove i simptome respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, preporučuje se obavijestiti bolesnike i njihovu okolinu da budu svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Tolerancija

Nakon kontinuirane primjene benzodiazepina od nekoliko tjedana, može se javiti smanjen učinak lijeka.

Posebne skupine bolesnika

Benzodiazepini se ne smiju davati djeci bez pažljive procjene o potrebi liječenja. Trajanje liječenja treba biti što je kraće moguće. Starijim bolesnicima potrebno je propisati niže doze (vidjeti dio 4.2). Zbog učinka benzodiazepina na opuštanje mišića, povećan je rizik od padova i posljedičnog lomljenja kuka kod starijih bolesnika. U bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom također se preporučuju niže doze zbog opasnosti od respiratorne depresije. Benzodiazepini nisu indicirani za liječenje bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom jer mogu pospješiti razvoj encefalopatije. Benzodiazepini se ne preporučuju za primarno liječenje psihoza (vidjeti dio 4.2). Benzodiazepini se ne smiju koristiti kao jedini lijek u liječenju depresije ili tjeskobe povezane s depresijom (u takvih bolesnika može doći do samoubojstva). Stoga, bromazepam je potrebno

primjenjivati s oprezom i propisana količina mora biti ograničena u bolesnika s znakovima i simptomima depresivnog poremećaja ili suicidalnih misli.

U bolesnika za koje je poznato ili se sumnja u ovisnost o alkoholu i lijekovima ili drogama, potreban je krajnji oprez pri primjeni benzodiazepina (vidjeti dio 4.5).

Ovisnost

Primjena benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik od pojave ovisnosti povećava se s dozom i trajanjem liječenja, te je veći u bolesnika s već poznatom ovisnošću o alkoholu i/ili lijekovima/opojnim drogama u anamnezi.

Kada se razvije fizička ovisnost, prekid liječenja bit će popraćen simptomima ustezanja. To mogu biti glavobolja, dijareja, bol u mišićima, izrazita anksioznost, napetost, nemir, konfuzija ili iritabilnost. U težim slučajevima mogu se javiti sljedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, obamrlost i trnci u ekstremitetima, preosjetljivost na svjetlo, buku i fizički dodir, halucinacije i epileptički napadaji (vidjeti dio 4.8).

Povratni ('rebound') učinak

Povratna, 'rebound' anksioznost i nesanica: prolazni sindrom gdje se simptomi zbog kojih je došlo do liječenja bromazepamom vraćaju u izraženijem obliku, može se javiti prilikom prekida liječenja. Može biti popraćen drugim reakcijama uključujući promjene raspoloženja, anksioznost ili poremećaje spavanja i nemir.

Liječenje se ne smije naglo prekinuti, već postupno smanjivati dozu, budući da je rizik sindroma ustezanja i *rebound* učinka veći nakon naglog prekida liječenja.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka

Bromazepam INN-FARMA tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Benzodiazepini uzrokuju aditivni učinak pri istodobnom uzimanju s alkoholom ili drugim depresorima SŽS-a što može smanjiti sposobnost upravljanja motornim vozilima ili strojevima. Ne preporučuje se uzimati istodobno s alkoholom.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni s drugim depresorima SŽS-a.

Pojačanje centralnog depresornog učinka može se pojaviti kod istodobnog uzimanja s antipsihoticima (neurolepticima), hipnoticima, anksioliticima/sedativima, antidepressivima, opioidima, antiepilepticima, anestheticima i antihistaminicima.

Potrebna je posebna pozornost pri istodobnoj primjeni s lijekovima koji djeluju depresorno na respiratornu funkciju poput opioida (analgetici, antitusici, zamjenska terapija kod liječenja ovisnosti o opioidima), osobito u starijih bolesnika.

Opioidi

Istodobna primjena sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi poput Bromazepam INN-FARMA s opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresornog učinka na SŽS. Dozu i trajanje istodobne primjene treba ograničiti (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Moguće su farmakokinetičke interakcije kada se bromazepam primjenjuje istodobno s lijekovima koji inhibiraju hepatski enzim CYP3A4 povećavajući plazmatske koncentracije bromazepama. Stoga nužan je oprez pri istodobnoj primjeni s potentnim CYP3A4 inhibitorima (poput azolnih antimikotika, inhibitora proteaza ili nekih makrolida), te razmotriti mogućnost značajnog smanjenja doze. Ako se

daje uz opioide može nastupiti pojačana euforija što može dovesti do povećane psihičke ovisnosti o lijeku.

Cimetidin i propranolol produljuju poluvrijeme eliminacije bromazepama.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Iako nisu dostupni specifični klinički podaci o primjeni bromazepama u prvom tromjesečju trudnoće, velika količina podataka iz kohortnih studija ukazuje na to da izloženost benzodiazepinima u prvom tromjesečju trudnoće nije povezana s povećanjem rizika od pojave velikih malformacija. Međutim, neke ranije epidemiološke studije prikaza slučajeva pokazale su povećani rizik od pojave oralnih rascjepa. Podaci ukazuju da je rizik od dobivanja djeteta s oralnim rascjepom nakon majčine izloženosti benzodiazepinima manji od 2/1000 u usporedbi s očekivanom stopom za takve malformacije od približno 1/1000 u općoj populaciji.

Liječenje benzodiazepinima u visokim dozama, tijekom drugog i / ili trećeg tromjesečja trudnoće, otkrilo je smanjenje aktivnih pokreta fetusa i promjenjivost fetalnog srčanog ritma.

Ako se liječenje u kasnoj trudnoći mora provoditi zbog medicinski opravdanih razloga, čak i pri primjeni nižih doza, mogu se očekivati određeni učinci u novorođenčeta kao što su hipotonija, poteškoće sisanja zbog kojih dijete slabije dobiva na težini (tzv. sindrom mlohavog novorođenčeta/*floppy infant syndrome*). Ovi su znakovi reverzibilni ali mogu trajati od 1 do 3 tjedana, ovisno o poluvijeku. Pri višim dozama, u novorođenčeta se mogu pojaviti respiratorna depresija ili apneja te hipotermija. Štoviše, može doći do razvoja neonatalnog sindroma ustezanja koji se očituje hiperekscitabilnošću, agitacijom i tremorom. Ti se znakovi mogu uočiti nekoliko dana nakon rođenja, čak i ako nije došlo do razvoja sindroma mlohavog novorođenčeta.

Uzimajući u obzir ove podatke, primjena bromazepama tijekom trudnoće može se razmotriti, uz striktno pridržavanje terapijskih indikacija i doziranja.

Ako je liječenje bromazepamom neophodno u kasnom stadiju trudnoće, potrebno je izbjegavati visoke doze, a nakon poroda novorođenče treba strogo nadzirati zbog mogućnosti pojave sindroma ustezanja i/ili sindroma mlohavog novorođenčeta.

Dojenje

S obzirom na to da se bromazepam izlučuju u majčino mlijeko, ne preporučuje se dojenje tijekom uzimanja bromazepama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek može utjecati na psihofizičke sposobnosti, osobito ako se uzima istodobno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava.

Sedacija, amnezija, smanjena koncentracija i oslabljena mišićna funkcija mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rada sa strojevima. Ako nastupi skraćenje trajanja sna, može se pojaviti gubitak pažnje (vidjeti dio 4.5). Taj je učinak izraženiji ako je bolesnik konzumirao alkohol.

4.8 Nuspojave

U nastavku su navedene nuspojave zabilježene tijekom liječenja bromazepamom. Nuspojave su razvrstane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su razvrstane po učestalosti koja je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Organski sustav prema MedDRA-i	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato	Preosjetljivost, anafilaktički šok, angioedem
Psihijatrijski poremećaji	

Nepoznato	Konfuzno stanje*, emocionalni poremećaj*, poremećaji libida, ovisnost o lijeku**, zlouporaba lijeka**, sindrom ustezanja** Depresija Paradoksalne reakcije kao što su nemir, agitacija, iritabilnost, agresivnost, deluzije, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprimjereno ponašanje** Anterogradna amnezija**, poremećaj pamćenja
Poremećaji živčanog sustava	
Nepoznato	Somnolencija*, glavobolja*, omaglica*, smanjena budnost*, ataksija*
Poremećaji oka	
Nepoznato	Diplopija*
Srčani poremećaji	
Nepoznato	Srčana slabost uključujući srčani zastoj.
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	
Nepoznato	Respiratorna depresija
Poremećaji probavnog sustava	
Nepoznato	Mučnina*, povraćanje*, konstipacija
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	Povišenje jetrenih enzima (AST, ALT, LDH, alkalne fosfataze) i bilirubina***.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato	Osip, pruritus, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Nepoznato	Mišićna slabost*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Nepoznato	Urinarna retencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Nepoznato	Umor*
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Nepoznato	Padovi, prijelomi****

*Ovi se fenomeni pojavljuju uglavnom na početku liječenja i obično nestaju tijekom daljnje primjene.

**Vidjeti dio 4.4.

***Neznatno povišenje jetrenih enzima (AST, ALT, LDH, alkalne fosfataze) i bilirubina osobito u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

****Rizik od padova i posljedičnih prijeloma kostiju povećan je u starijih bolesnika te u onih koji uzimaju druge lijekove sa sedativnim učinkom (uključujući i alkohol).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Preoziranje

Simptomi

Benzodiazepini često uzrokuju omamljenost, ataksiju, dizartriju i nistagmus. Preoziranje samim bromazepamom rijetko kada dovodi do životne ugroženosti, premda on može izazvati poremećaj govora, arefleksiju, apneju, hipotenziju, kardiorespiratornu depresiju i komu. Koma, ako se pojavi, obično traje nekoliko sati, ali može biti produljenog i cikličkog karaktera, osobito u starijih bolesnika. Učinci benzodiazepina na depresiju disanja su ozbiljniji u bolesnika s respiratornom bolešću. Benzodiazepini pojačavaju učinke drugih lijekova s depresornim učinkom na SŽS, uključujući alkohol.

Liječenje

Nadzor vitalnih funkcija i provođenje suportivnih mjera liječenja ovisno o kliničkom stanju bolesnika. Osobito je potrebno simptomatsko liječenje kardiorespiratornih učinaka bromazepama ili njegovih neželjenih učinaka na SŽS.

Daljnju apsorpciju potrebno je spriječiti primjenom odgovarajućih metoda, npr. primjenom aktivnog ugljena unutar 1 – 2 sata od ingestije. U slučaju primjene aktivnog ugljena potrebno je zaštititi dišne puteve intubacijom u bolesnika s poremećajem svijesti. U slučaju istodobne ingestije i drugih lijekova, može se razmotriti ispiranje želuca, iako ovo nije rutinska mjera liječenja.

Ako nastupi teška depresija SŽS-a, potrebno je razmotriti primjenu flumazenila koji je antagonist benzodiazepina. Njegova primjena provodi se isključivo u strogo nadziranim uvjetima. Flumazenil ima kratko poluvrijeme eliminacije (oko 1 sat), pa je nakon prestanka njegovog djelovanja bolesnika potrebno nadzirati. Flumazenil se primjenjuje uz poseban oprez u slučaju istodobne ingestije bromazepama i lijekova koji smanjuju epileptogeni prag (npr. triciklički antidepressivi). Za detaljnije informacije o primjeni flumazenila, potrebno je proučiti odgovarajući sažetak opisa svojstva lijeka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici, anksiolitici, ATK oznaka: N05BA08

Bromazepam je anksiolitik iz skupine benzodiazepina. Pored naglašenog anksiolitičkog, pokazuje i hipnotičko, miorelaksantno i antikonvulzivno djelovanje. Mehanizam djelovanja povezuje se s povećanom aktivnošću gama-aminomaslačne kiseline (GABA), glavnog inhibitorynog neurotransmitera u mozgu.

Anksiolitičko djelovanje se očituje uklanjanjem emocionalnih poremećaja kao što su psihička napetost, psihomotorni nemir, uznemirenost, razdražljivost, smanjena sposobnost koncentracije, strah, nesigurnost, poremećeni odnosi. Isto tako uklanja i somatske reakcije koje prate anksioznost, stabilizirajući neurovegetativni sustav.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bromazepam se brzo i potpuno apsorbira u probavnom sustavu. Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se za 1 - 2 sata nakon uzimanja lijeka s vršnim koncentracijama od 70 - 99 ng/ml. Srednja bioraspoloživost je 84%, a apsolutna, za nepromijenjenu supstancu je 60%.

Distribucija

Prosječno se 70% bromazepama veže na proteine plazme, s volumenom distribucije koji iznosi 50 l.

Biotransformacija

Bromazepam se metabolizira u jetri. Kvantitativno prevladavaju dva metabolita: trihidroksibromazepam i trihidroksibenzoilpiridin. Metabolizira se oko 58 - 77 % unesene doze.

Eliminacija

Oko 70 % se izlučuje putem bubrega, uglavnom u konjugiranom obliku, a 2 - 3 % se izlučuje nepromijenjen. Između 2 - 6 % se izlučuje putem fecesa.

Poluvrijeme eliminacije je 8 - 20 sati, no u starijih osoba je i dulji.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

U starijih bolesnika poluvrijeme eliminacije može biti produljeno (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost

Ispitivanja kancerogenosti provedena na štakorima nisu dala niti jedan dokaz o kancerogenom potencijalu bromazepama.

Mutagenost

U *in-vitro* i *in-vivo* testovima bromazepam nije pokazao genotoksičnost.

Utjecaj na plodnost

Dnevna oralna primjena nije imala nikakvog učinka na plodnost i reproduktivnu sposobnost štakora.

Teratogenost

Kod davanja bromazepama gravidnim štakorima, uočeno je da povećava fetalnu smrtnost, povećava stopu mrtvorodenosti, te smanjuje preživljavanje novorođenih štakora. U studijama embriotoksičnosti i teratogenosti, nije zabilježen teratogeni učinak pri primjeni doze od 125 mg/kg na dan.

Nakon davanje lijeka gravidnim kunićima *per os* u dozama do 50 mg/kg na dan, uočeno je smanjeno povećanje težine kunića tijekom trudnoće, smanjenje fetalne težine, te povećanje stope resorpcije.

Kronična toksičnost

Nisu uočene abnormalnosti u dugotrajnim toksikološkim studijama, osim povećanja težine jetre. Histopatološki, otkrivena je centrolobularna hepatocelularna hipertrofija koja se pripisuje indukciji enzima od strane bromazepama. Štetni učinci koji se javljaju primjenom visokih doza bili su: lagana do umjerena sedacija, ataksija, izolirane kratkotrajne konvulzije, povremeno povišenje serumske alkalne fosfataze, i granično povećanje SGPT (ALT).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

silicirana mikrokristalična celuloza (celuloza mikrokristalična 98% i silicijev dioksid, koloidni, bezvodni 2%)

djelomično prethodno geliran kukuruzni škrob

talk

magnezijev stearat

boja eritrozina aluminium lake (E127) (za 3 mg)

boja željezov oksid, žuti (E172) (za 6 mg)

boja indigotin aluminium lake (E132) (za 6 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Blistere čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bromazepam INN-FARM 1,5 mg tablete

30 (3 x 10) tableta u PVC/PVDC/Aluminijskim blisterima, u kutiji.

Bromazepam INN-FARM 3 mg tablete

30 (3 x 10) tableta u PVC/PVDC/Aluminijskim blisterima, u kutiji.

Bromazepam INN-FARM 6 mg tablete

30 (3 x 10) tableta u PVC/PVDC/Aluminijskim blisterima, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

INN-Farm d.o.o.

Maleševa ulica 14

1000 Ljubljana, Slovenija

Tel.: + 386 70 390 711

email: info@inn-farm.si

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bromazepam INN-FARM 1,5 mg tablete: HR-H-054867120

Bromazepam INN-FARM 3 mg tablete: HR-H-123508921

Bromazepam INN-FARM 6 mg tablete: HR-H-972103776

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

22. svibnja 2023./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/