

**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

▲  
**Bromazepam HF, tablete, 1,5 mg**  
**Pakovanje: blister, 2 x 15 tableta**

▲  
**Bromazepam HF, tablete, 3 mg**  
**Pakovanje: blister, 2 x 15 tableta**

▲  
**Bromazepam HF, tablete, 6 mg**  
**Pakovanje: blister, 1 x 20 tableta**

Proizvođač: HEMOFARM AD VRŠAC  
Adresa: Beogradski put bb, Vršac, Republika Srbija  
Podnosilac zahteva: HEMOFARM AD VRŠAC  
Adresa: Beogradski put bb, Vršac

*Napomena: Δ prazan trougao u boji teksta, ▲ pun trougao crvene boje i § simbol paragrafa uboji teksta (Član 83. Pravilnik o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnjeg i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek ("Službeni glasnik RS", br. 41/2011 od 10.6.2011. godine)).*

Broj rešenja: 515-01-01060-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (1,5 mg)  
Broj rešenja: 515-01-01061-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (3 mg)  
Broj rešenja: 515-01-01062-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 20 x (6 mg)

---

## 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:

bromazepam 1,5 mg

*Bromazepam HF, 3 mg, tablete*

Jedna tableta sadrži:

bromazepam 3 mg

*Bromazepam HF, 6 mg, tablete*

Jedna tableta sadrži:

bromazepam 6 mg

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

*Bromazepam HF 1,5 mg, 3 mg i 6 mg tablete:*  
laktoza, monohidrat

*Bromazepam HF 3 mg tablete:*  
Cochenillrot lack (Cochineal red A (E124))

Za listu ostalih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

*Bromazepam HF, 1,5 mg, tablete* – okrugle tablete, svetložute boje sa utisnutom podeonom crtom na jednoj strani.

*Bromazepam HF, 3 mg, tablete* – okrugle tablete, svetloružičaste boje sa utisnutom podeonom crtom na jednoj strani.

Broj rešenja: 515-01-01060-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (1,5 mg)

Broj rešenja: 515-01-01061-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (3 mg)

Broj rešenja: 515-01-01062-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 20 x (6 mg)

*Bromazepam HF, 6 mg, tablete* – okrugle tablete, svetlozelene boje sa utisnutom podeonom crtom na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### *Anksioznost*

Benzodiazepini se primenjuju samo kada je poremećaj težak, ometa obavljanje svakodnevnih aktivnosti ili kod pacijenta stvara osećaj krajnje nelagodnosti.

### 4.2 Doziranje i način primene

#### *Anksioznost*

Terapija treba da traje što 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 se doziranje prilagođava svakom pacijentu ponaosob. Terapiju ambulantnih pacijenata treba započeti najnižom preporučenom dozom, uz postepeno povećavanje do optimalnog nivoa. Treba redovno vršiti procenu stanja pacijenta, uz preispitivanje potrebe za nastavkom terapije, pogotovu ako pacijent nema simptome.

U određenim slučajevima može biti potrebno da se terapija nastavi i posle maksimalno preporučenog perioda, s tim što je tada neophodna procena zdravstvenog stanja pacijenta od strane lekara specijaliste.

### **Doziranje**

#### *Odrasli*

Treba koristiti najnižu moguću dozu kojom se postiže optimalna kontrola simptoma.

Optimalno doziranje i učestalost primene bromazepama, određuju se individualnim pristupom svakom pacijentu prema težini simptoma, a imajući u vidu i eventualnu prethodnu terapiju psihotropnim lekovima.

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

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

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*

Broj rešenja: 515-01-01060-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (1,5 mg)

Broj rešenja: 515-01-01061-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (3 mg)

Broj rešenja: 515-01-01062-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 20 x (6 mg)

Kod starijih pacijenata su neophodne 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 oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega, primenjuju se manje doze 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***

Bromazepam HF tablete se ne propisuju deci mlađoj od 12 godina. U ovoj uzrasnoj grupi nije utvrđena bezbednost i efikasnost bromazepama. U odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2 opisani su trenutno dostupni podaci, ali se ne mogu dati preporuke u vezi doziranja.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosetljivost na bromazepam ili na bilo koju pomoćnu supstancu (*videti odeljak 6.1*), kao i na benzodiazepine
- Teška respiratorna insuficijencija
- Teška insuficijencija jetre (primena benzodiazepina nije indikovana kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre, jer ovi lekovi mogu dovesti do encefalopatije)
- Miastenija gravis
- *Sleep apnea* sindrom

### **4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### ***Amnezija***

Benzodiazepini mogu da izazovu anterogradnu amneziju. Ovo stanje najčešće se javlja nekoliko sati po primeni leka, pa 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 i odeljak 4.8*).

#### ***Psihijatrijske i "paradoksalne" reakcije***

Tokom terapije benzodiazepinima mogu se javiti sledeće reakcije: nemir, agitacija, iritabilnost, 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***

Broj rešenja: 515-01-01060-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (1,5 mg)

Broj rešenja: 515-01-01061-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (3 mg)

Broj rešenja: 515-01-01062-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 20 x (6 mg)

Trajanje terapije treba da bude što kraće (*videti odeljak 4.2 Doziranje*). Ukupno trajanje terapije, uključujući i njeno postepeno obustavljanje, ne sme biti duže od 8 do 12 nedelja. Posle ovog perioda, terapiju ne treba nastavljati bez ponovnog razmatranja 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 njegova zabrinutost pri eventualnoj pojavi simptoma tog tipa, tokom obustavljanja terapije.

Kada se koriste benzodiazepini dugog dejstva, neophodno je dati upozorenje da se ne sme preći na benzodiazepine kratkog dejstva, zbog mogućnosti pojave simptoma povezanih sa naglom obustavom leka.

### ***Istovremena upotreba alkohola/ CNS depresora***

Treba izbegavati istovremenu primenu bromazepama sa alkoholom i/ili depresorima CNS-a. Ovakva upotreba može da pojača kliničke efekte bromazepama, uz mogućnost pojave teške sedacije i klinički značajne depresije respiratornog i/ili kardiovaskularnog sistema (*videti odeljak 4.5*).

Na početku terapije, pacijenta treba redovno pregledati, kako bi se doza i/ili učestalost davanja leka svela na minimum, kao i da bi se sprečilo prekomerno doziranje usled akumulacije leka.

### ***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 primene leka mora biti minimalno.

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

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

Benzodiazepini se ne koriste u terapiji pacijenata sa teškom hepatičnom insuficijencijom jer mogu da pospeše razvoj encefalopatije.

Benzodiazepini se ne preporučuju kao primarna terapija kod psihoza.

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 davati oprezno, a propisanu dozu treba ograničiti kod pacijenata sa znacima i simptomima depresivnog poremećaja ili sklonosti ka suicidu.

#### *Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama*

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

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

#### **Zavisnost**

Primena benzodiazepina može da dovede do razvoja fizičke i psihičke zavisnosti od ovih lekova. Rizik od razvoja zavisnosti raste sa povećanjem doze i dužine primene terapije; takođe je rizik veći i kod pacijenata koji u anamnezi imaju alkoholnu zavisnost ili zloupotrebu lekova.

Kada se uspostavi fizička zavisnost, nagli prekid terapije dovodi do simptoma obustave leka, koji mogu da se ispolje kao: glavobolja, dijareja, bol u mišićima, veoma izražena anksioznost, napetost, nemir, konfuzija i iritabilnost. Kod teških slučajeva, mogu se javiti: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, utrnulost ekstremiteta, preosetljivost na svetlost, buku i taktilne draži, halucinacije i epileptični napadi.

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, pa se zato preporučuje postepeno smanjenje doze.

#### **4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

##### ***Farmakodinamske interakcije:***

Benzodiazepini imaju aditivni efekat ako se primenjuju istovremeno sa alkoholom ili drugim depresorima CNS-a. Treba izbegavati upotrebu alkohola za vreme terapije benzodiazepinima.

Bromazepam treba oprezno koristiti kada se kombinuje sa drugim depresorima CNS-a. Pri istovremenoj upotrebi sa antipsihoticima (neurolepticima), anksioliticima/sedativima, nekim antidepresivima, opioidima, antikonvulzivima i H1 antihistaminicima sedativnog dejstva, može da dođe do pojačanja centralnog depresivnog efekta.

Posebno treba voditi računa prilikom primene uz depresore respiratorne funkcije, kao što su opioidi (analgetici, antitusici, supstitutivna terapija), a pogotovu kod starijih ljudi.

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

##### ***Farmakokinetičke interakcije:***

Broj rešenja: 515-01-01060-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (1,5 mg)

Broj rešenja: 515-01-01061-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (3 mg)

Broj rešenja: 515-01-01062-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 20 x (6 mg)

Farmakokinetičke interakcije mogu da se jave kada se bromazepam daje uz lekove koji inhibiraju enzim jetre CYP3A4, povećanjem 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 jakih CYP3A4 inhibitora (na primer, azolni antimikotici, inhibitori proteaze ili neki makrolidi) i razmotriti primenu značajno umanjene doze. U slučaju primene narkotičkih analgetika, može da dođe i do pojačanja euforije, što vodi u povećanu psihičku zavisnost 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 oko 20%, što dovodi do neznatnog povećanja klirensa bromazepama.

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

Bromazepam pri terapijskim dozama ne indukuje oksidativne enzime jetre.

### **Pedijatrijska populacija**

Ispitivanja interakcija su rađena samo kod odraslih.

## **4.6 Primena u periodu trudnoće i dojenja**

### ***Trudnoća***

Iako za bromazepam ne postoje posebni klinički podaci, velika količina podataka koja se bazira na kohort studijama ukazuje na to da izlaganje benzodiazepinima tokom prvog trimestra, nije udruženo sa povećanjem rizika od pojave velikih (major) malformacija. Međutim, neke rane epidemiološke studije slučajeva i kontrola, ukazala su na povećani rizik od pojave rascapa usne i nepca. Podaci su pokazali da je po izlaganju majke benzodiazepinima, rizik od rađanja deteta sa rascenom usne i nepca manji od 2/1000 u poređenju sa očekivanom stopom u javljanju takvog defekta, od otprilike 1/1000 u opštoj populaciji.

Terapija visokim 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, uključujući i aksijalnu hipotoniju, smetnje prilikom sisanja koje su uzrok slabog dobijanja na težini. Ovi znaci su reverzibilni, ali mogu da traju od 1 pa sve do 3 nedelje, u skladu sa poluvremenom eliminacije leka. Pri visokim 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.

Broj rešenja: 515-01-01060-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (1,5 mg)

Broj rešenja: 515-01-01061-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (3 mg)

Broj rešenja: 515-01-01062-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 20 x (6 mg)

Shodno tome, primena bromazepamom u trudnoći može se razmatrati kao opcija samo 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 sa benzodiazepinima na životinjama, pokazala su male (minor) efekte na fetus, dok je nekoliko ispitivanja prijavilo kasne poremećaje ponašanja kod potomstva izloženog *in utero*.

#### **Dojenje**

Dojenje se ne preporučuje tokom terapije bromazepamom, pošto ovaj lek prelazi u majčino mleko.

#### **4.7 Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama**

Sedacija, amnezija, poremećaj koncentracije i poremećaj mišićne funkcije, mogu nepovoljno uticati na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanje mašinama. U slučaju nedovoljne količine sna, raste verovatnoća nastanka poremećaja pažnje (*videti i odeljak 4.5*). Pacijente treba upozoriti da alkohol pojačava ova dejstva leka.

#### **4.8 Neželjena dejstva**

Lek Bromazepam HF se dobro toleriše u terapijskim dozama.

Sledeća neželjena dejstva su zabeležena tokom primene bromazepamom, uz navedenu učestalost pojavljivanja:

Veoma česta  $\geq 1/10$ ;

Česta  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ;

Povremena  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$

Retka  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$

Veoma retka  $< 1/10000$

Nije poznato (ne može se proceniti iz raspoloživih podataka)

<b>Klase sistema organa prema rečniku MedDRA</b>	<b>Neželjena dejstva</b>	<b>Učestalost pojavljivanja</b>
Imunološki poremećaji	Reakcije preosetljivosti, anafilaktički šok, angioedem	Nije poznato
Psihijatrijski poremećaji	Stanje konfuzije*, emocionalni poremećaj*, poremećaji libida, zavisnost od leka**, zloupotreba leka**, sindrom obustave leka** Depresija	Nije poznato

Broj rešenja: 515-01-01060-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (1,5 mg)

Broj rešenja: 515-01-01061-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (3 mg)

Broj rešenja: 515-01-01062-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 20 x (6 mg)



	Paradoksalne reakcije, kao što su: nemir, agitacija, iritabilnost, agresivnost, deluzije, bes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprimereno ponašanje** Anterogradna amnezija **, poremećaj pamćenja	
Poremećaji nervnog sistema	Somnolencija*, glavobolja*, vrtoglavica*, smanjena pažnja*, ataksija*	Nije poznato
Poremećaji na nivou oka	Diplopija*	Nije poznato
Kardiološki poremećaji	Srčana insuficijencija, uključujući i zastoj srca	Nije poznato
Respiratorni, torakalni, i medijastinalni poremećaji	Respiratorna depresija	Nije poznato
Gastrointestinalni poremećaji	Nauzeja*, povraćanje*, konstipacija	Nije poznato
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Osip, pruritus, urtikarija	Nije poznato
Poremećaji mišićno-skeletnog sistema i vezivnog tkiva	Mišićna slabost*	Nije poznato
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema	Retencija urina	Nije poznato
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Zamor*	Nije poznato
Povrede, trovanja i komplikacije vezane za primenu medicinskih procedura	Padovi, frakture***	Nije poznato

\*Ova neželjena dejstva pojavljuju se većinom na početku terapije i obično nestaju sa ponovljenom primenom leka.

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

\*\*\* Rizik od padova i fraktura povećan je kod osoba koje u isto vreme uzimaju i sedativna sredstva (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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

Broj rešenja: 515-01-01060-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (1,5 mg)

Broj rešenja: 515-01-01061-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (3 mg)

Broj rešenja: 515-01-01062-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 20 x (6 mg)

## 4.9 Predoziranje

### *Simptomi*

Benzodiazepini često izazivaju pospanost, ataksiju, dizatriju i nistagmus. Predoziranje bromazepamom je retko opasno po život ukoliko se ovaj lek koristi kao monoterapija, ali može dovesti do pojave nerazgovetnog govora, arefleksije, apneje, hipotenzije, kardiorespiratorne depresije i kome. Ukoliko dođe do kome, ona obično traje par sati, ali može biti produžena i ciklična, naročito kod starijih pacijenata. Respiratorna depresija, kao posledica terapije benzodiazepinima, znatno je ozbiljnija kod pacijenata sa respiratornim oboljenjima. Benzodiazepini pojačavaju dejstvo drugih depresora centralnog nervnog sistema, uključujući i alkohol.

### *Terapija*

Neophodno je praćenje vitalnih znakova pacijenta i primena suportivnih mera, u skladu sa kliničkim stanjem pacijenta. Posebno se, ukoliko je to potrebno, kod nekih pacijenata sprovodi simptomatska terapija za očuvanje funkcija kardio-respiratornog i centralnog nervnog sistema.

Dalja resorpcija bromazepamom sprečava se adekvatnim postupkom, npr. primenom aktivnog uglja unutar 1-2 sata. U slučaju korišćenja aktivnog uglja, neophodna je zaštita disajnih puteva kod pospanih pacijenata. U slučaju kombinovanog predoziranja, treba razmotriti primenu gastrične lavaže, mada je ne treba praktikovati kao rutinsku meru.

U slučaju teške depresije CNS-a, treba razmotriti primenu specifičnog antagoniste benzodiazepinskih receptora, flumazenila. Prilikom primene ovog leka, neophodno je pažljivo pratiti stanje pacijenta. Pošto flumazenil ima kratko poluvreme eliminacije (oko sat vremena), neophodan je monitoring pacijenta po prestanku njegovog dejstva. Flumazenil treba koristiti uz izuzetan oprez kod pacijenata na terapiji lekovima koji snižavaju prag za pojavu konvulzija (npr. triciklični antidepresivi). Za detaljnije informacije o pravilnoj upotrebi flumazenila, pogledati uputstvo za upotrebu ovog leka.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1 Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Anksiolitici; Derivati benzodiazepina  
**ATC kod:** N05BA08

Bromazepam je jedinjenje piridil benzodiazepina, sa anksiolitičkim delovanjem.

### 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 bromazepamom iznosi 60%.

Broj rešenja: 515-01-01060-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (1,5 mg)

Broj rešenja: 515-01-01061-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (3 mg)

Broj rešenja: 515-01-01062-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 20 x (6 mg)

Kod višestrukog doziranja bromazepama, obim resorpcije ostaje konstantan, a izmerene predvidljive koncentracije u ravnotežnom stanju potvrđuju linearnu kinetiku leka. Koncentracije u plazmi u ravnotežnom stanju, postižu se za oko 5-9 dana. Kod primene bromazepama tri puta dnevno, beleže se 3-4 puta više koncentracije u ravnotežnom stanju, nego posle pojedinačne doze.

### ***Distribucija***

Posle resorpcije, bromazepam se brzo distribuira po organizmu. Prosečno 70% bromazepama se vezuje hidrofobnom vezom za proteine plazme i to za albumine i alfa-1-kiseli glikoprotein. Volumen distribucije iznosi oko 50 litara.

### ***Metabolizam***

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

Bromazepam se, barem jednim delom, metaboliše preko citohroma P450 (CYP450), ali nisu identifikovani konkretni CYP izoenzimi koji su uključeni u ovaj proces. Zapaženo je, međutim, da jak CYP3A4 inhibitor (itakonazol) i umereni CYP2C9 inhibitor (flukonazol) nisu imali uticaja 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 i CYP1A2.

### ***Eliminacija***

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

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

### ***Farmakokinetička svojstva kod posebnih kategorija pacijenata***

Starije osobe mogu imati znatno višu maksimalnu koncentraciju u plazmi, manji volumen distribucije, povišenu vrednost slobodne frakcije u serumu, manji klirens pa samim tim i produženo poluvreme eliminacije. Iz tog razloga, koncentracija bromazepama u ravnotežnom stanju, prilikom primene bilo kojih doza, biće u proseku skoro dva puta viša kod starije osobe u poređenju sa mladom (*videti odeljak 4.2 Doziranje i način primene*).

## **5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

### ***Karcinogenost***

Studije na pacovima nisu pružile bilo kakve dokaze o postojanju karcinogenog potencijala bromazepama.

### ***Mutagenost***

Broj rešenja: 515-01-01060-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (1,5 mg)

Broj rešenja: 515-01-01061-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (3 mg)

Broj rešenja: 515-01-01062-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 20 x (6 mg)

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

### **Štetni uticaj na fertilitet**

Dnevni oralni unos bromazepama nije imao uticaja na fertilitet i reproduktivne osobine pacova.

### **Teratogenost**

Porast fetalnog mortaliteta, porast stope mrtvorodenih i smanjenje preživljavanja štenadi, zabeleženi su pri davanju bromazepama skotnim ženjkama pacova. U studijama embriotoksičnosti/teratogenosti nije zabeležen teratogeni efekat pri dozama do 125 mg/kg dnevno.

Pri *per os* davanju bromazepama u dozama do 50 mg/kg dnevno skotnim ženjkama kunića, zabeleženo je smanjenje prirasta telesne mase ženki, smanjenje telesne mase fetusa i porast incidence resorpcije *in utero* uginulog ploda .

### **Ostalo**

#### **Hronična toksičnost**

U dugoročnim studijama toksičnosti, osim povećanja težine jetre nisu zabeležene nikakve nepravilnosti. Histopatološkim pregledom je otkrivena centrolobularna hepatocelularna hipertrofija, za koju se smatra da je pokazatelj indukcije enzima pod dejstvom bromazepama.

Neželjena dejstva zabeležena po primeni velikih doza su blaga do umerena sedacija, ataksija, izolovani kratki konvulzivni napadi, povremeno porast serumske alkalne fosfataze i jedva primetan porast SGPT (ALT).

## **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
- Chinolingelb lack (Quinoline Yellow (E 104))

*Bromazepam HF, 3 mg, tablete:*

- laktoza, monohidrat
- akacija, osušena raspršivanjem
- skrob, kukuruzni
- talk
- natrijum-laurilsulfat
- magnezijum-stearat
- kroskarmeloza-natrijum

Broj rešenja: 515-01-01060-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (1,5 mg)

Broj rešenja: 515-01-01061-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (3 mg)

Broj rešenja: 515-01-01062-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 20 x (6 mg)

- 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 upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C.

## 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

*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)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC,  
Beogradski put bb,  
Vršac

Broj rešenja: 515-01-01060-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (1,5 mg)

Broj rešenja: 515-01-01061-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 30 x (3 mg)

Broj rešenja: 515-01-01062-16-001 od 28.09.2016. za lek Bromazepam HF, tablete, 20 x (6 mg)

## 8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole:

*Bromazepam, 1,5 mg, tablete; blister, 2 x 15 tableta: 03-6300/94*

*Bromazepam, 3 mg, tablete; blister, 2 x 15 tableta: 03-6301/94*

*Bromazepam, 6 mg, tablete; blister, 1x 20 tableta : 03-6302/94*

Broj poslednje obnove dozvole:

*Bromazepam HF, 1,5 mg, tablete; blister, 2 x 15 tableta: 515-01-01060-16-001*

*Bromazepam HF, 3 mg, tablete; blister, 2 x 15 tableta: 515-01-01061-16-001*

*Bromazepam HF, 6 mg, tablete; blister, 1x 20 tableta: 515-01-01062-16-001*

## 9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole:

*Bromazepam, 1,5 mg, tablete; blister, 2 x 15 tableta: 05.12.1994.*

*Bromazepam, 3 mg, tablete; blister, 2 x 15 tableta: 05.12.1994.*

*Bromazepam, 6 mg, tablete; blister, 1x 20 tableta : 05.12.1994.*

Datum poslednje obnove dozvole:

*Bromazepam HF, 1,5 mg, tablete; blister, 2 x 15 tableta: 28.09.2016.*

*Bromazepam HF, 3 mg, tablete; blister, 2 x 15 tableta: 28.09.2016.*

*Bromazepam HF, 6 mg, tablete; blister, 1x 20 tableta: 28.09.2016.*

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust 2016.