

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

▲
Lexilium[®], 1,5 mg, таблете

▲
Lexilium[®], 3 mg, таблете

▲
Lexilium[®], 6 mg, таблете

ИНН: bromazepam

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ ЛЕКА

Lexilium, 1,5 mg, таблете:

Једна таблета садржи 1,5 mg бромазепама.

Помоћна супстанца са потврђеним дејством: лактоза, монохидрат.

Lexilium, 3 mg, таблете:

Једна таблета садржи 3 mg бромазепама.

Помоћна супстанца са потврђеним дејством: лактоза, монохидрат.

Lexilium, 6 mg, таблете:

Једна таблета садржи 6 mg бромазепама.

Помоћна супстанца са потврђеним дејством: лактоза, монохидрат.

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Таблета.

Lexilium, 1,5 mg, таблете: беле, округле, биконвексне таблете са подеоном линијом са једне стране.

Lexilium, 3 mg, таблете: ружичасте, округле, биконвексне таблете са подеоном линијом са једне стране.

Lexilium, 6 mg, таблете: светло зелено-сиве, округле, биконвексне таблете са подеоном линијом са једне стране.

Подеона линија служи само да олакша ломљење да би се лек лакше прогутао, а не за поделу на једнаке дозе.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Анксиозност

Бензодиазепини су индиковани само када је поремећај тежак, омета обављање свакодневних активности или пацијента доводи у стање екстремног стреса.

4.2. Дозирање и начин примене

Анксиозност

Терапија треба да траје што је могуће краће. Укупно трајање терапије, укључујући и њено постепено обустављање, не треба да буде дуже од 8 до 12 недеља.

Ово су опште препоруке, с тим што се дозирање треба прилагодити индивидуално сваком пацијенту. Терапију амбулантних пацијената треба започети најмањом препорученом дозом, која се по потреби може повећавати до оптималног деловања. Стање пацијента треба редовно пратити, и потребу за наставком терапије треба преиспитати, нарочито у случају престанка симптома.

У одређеним случајевима, може бити потребно да се терапија настави и после максимално препорученог периода, при чему је у том случају неопходна поновна процена здравственог стања пацијента од стране лекара специјалисте.

Дозирање

Одрасли

Треба користити најмању дозу којом се постиже оптимална контрола симптома.

Оптимално дозирање и учесталост примене бромазепама треба да буду засновани на индивидуалном приступу пацијенту, тежини симптома и претходној терапији психотропним лековима.

Уобичајено дозирање у домену опште медицине је 3–18 mg бромазепама дневно у подељеним дозама.

У изузетним случајевима, код хоспитализованих пацијената, у терапији може да се даје и до максималне дневне дозе од 60 mg бромазепама у подељеним дозама.

Препоручује се смањење дозе код старијих пацијената. Терапију увек треба постепено обустављати. Код пацијената који су дуже време били на терапији бензодиазепинима, може бити потребан дужи период за постепено смањење дозе. Саветује се и преглед лекара специјалисте.

Старији и/или исцрпљени пацијенти

Код старијих пацијената треба применити мање дозе због индивидуалних разлика у осетљивости и фармакокинетици; не сме се дати више од половине препоручене дозе за одрасле особе (*видети одељак 5.2*).

Пацијенти са оштећењем функције јетре и/или бубрега

Код пацијената са тешким оштећењем функције јетре не сме се примењивати терапија бромазепама (*видети одељак 4.3 Контраиндикације*).

Код пацијената са благим или умереним оштећењем функције јетре и/или бубрега, треба примењивати најмању могућу дозу због индивидуалних разлика у осетљивости и фармакокинетици.

Код старијих особа и пацијената са оштећењем функције бубрега и/или јетре, саветује се редовна контрола терапије и њен прекид што је могуће.

Педијатријска популација

Лек Lexilium се не сме примењивати код деце млађе од 12 година. Безбедност и ефикасност бромазепама нису утврђене код деце млађе од 12 година. У одељцима 4.8, 5.1 и 5.2 описани су тренутно доступни подаци, али се не могу дати препоруке у вези дозирања.

Начин примене:

Лек Lexilium, таблете намењен је за оралну примену.

4.3. Контраиндикације

- Преосетљивост на бромазепам, на бензодиазепине или на било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1
- Тешка респираторна инсуфицијенција
- Тешко оштећење функције јетре (примена бензодиазепина није индикована код пацијената са тешком инсуфицијенцијом јетре, јер ови лекови могу довести до енцефалопатије)
- Мијастенија гравис
- *Sleep apnea* синдром

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Амнезија

Бензодиазепини могу да изазову антероградну амнезију. Ово стање најчешће се јавља неколико сати по примени лека, па у циљу смањења ризика, пацијенти треба да воде рачуна да себи обезбеде неометан сан од неколико сати. Амнезија може бити повезана са непримереним понашањем (*видети и одељак 4.8*).

Психијатријске и „парадоксалне” реакције

Током терапије бензодиазепинима могу се јавити следеће реакције: немир, агитација, раздражљивост, агресивност, делузије, бес, ноћне море, халуцинације, психозе, непримерено понашање и други поремећаји понашања. У случају појаве ових нежељених дејстава, саветује се прекид терапије.

Ова нежељена дејства чешће се јављају код деце и старијих особа.

Трајање терапије

Трајање терапије треба да буде што краће (*видети одељак 4.2 Дозирање*). Укупно трајање терапије, укључујући и њено постепено обустављање, не треба бити дуже од 8 до 12 недеља. После овог периода, терапију не треба настављати без поновног разматрања здравственог стања пацијента.

Препоручљиво је да се на почетку терапије пацијент упозна са њеним временским ограничењем, уз прецизна објашњења везана за поступак постепеног смањења дозе. Такође је важно да пацијент има у виду могућност појаве *rebound* феномена, како би се на најмању меру свела његова забринутост при евентуалној појави симптома тог типа, током обустављања терапије.

Истовремена употреба алкохола/ ЦНС депресора

Треба избегавати истовремену примену бромазепама са алкохолом и/или депресорима ЦНС-а. Оваква употреба може да појача клиничке ефекте бромазепама, уз могућност појаве тешке седације и клинички значајне депресије респираторног и/или кардиоваскуларног система, која може довести до коме и смртог исхода (*видети одељке 4.5 и 4.9*).

На почетку терапије, пацијента треба редовно прегледати, како би се доза и/или учесталост давања лека свеле на минимум, као и да би се спречило прекомерно дозирање услед акумулације лека.

Ризик од истовремене примене опиоида:

Истовремена примена лека Lexilium и опиоида може довести до седације, респираторне депресије, коме и смрти. Због ових ризика, истовремено прописивање седатива, као што су бензодиазепини или слични лекови, укључујући и лек Lexilium, са опиоидима требало би да буде резервисано за пацијенте који немају друге могућности лечења. Уколико је донета одлука да се лек Lexilium пропише истовремено са опиоидима, треба га применити у најмањој могућој дози, а трајање лечења треба да буде што краће (*видети и опште препоруке за дозирање у одељку 4.2*). Пацијенте треба пажљиво пратити због евентуалне појаве респираторне депресије и седације. У том смислу, строго је

препоручено да се пацијенти и њихови неговатељи (где је прикладно) обавесте о могућим симптомима (*видети одељак 4.5*).

Толеранција

После поновљене примене током неколико недеља, може доћи до смањења ефикасности бензодиазепина.

Посебне групе пацијената

Бензодиазепине не треба прописивати деци без пажљивог разматрања оправданости такве терапије; трајање примене лека мора бити минимално.

Старијим пацијентима се прописују мање дозе (*видети одељак 4.2 Дозирање*).

Код пацијената са мијастенијом гравис, код којих је препоручен лек Lexilium, потребан је посебан опрез услед могућности погоршања симптома слабости мишића.

Мање дозе се такође препоручују и код пацијената са хроничном респираторном инсуфицијенцијом због ризика за настанак респираторне депресије.

Бензодиазепини се не препоручују као примарна терапија код психоза.

Бензодиазепине не треба користити као монотерапију у лечењу депресије или анксиозности удружене са депресијом (код таквих пацијената могу се јавити суицидалне идеје). Зато бромазепам треба примењивати са опрезом, а прописану дозу треба ограничити код пацијената са знацима и симптомима депресивног поремећаја или склоности ка суициду.

Оштећење функције јетре

Бензодиазепини се не користе у терапији пацијената са тешким оштећењем јетре јер могу да поспеше развој енцефалопатије (*видети одељак 4.3 Контраиндикације*). Посебну пажњу треба обратити при примени бромазепама код пацијената са благим до умереним оштећењем функције јетре.

Зависност

Примена бензодиазепина може да доведе до развоја физичке и психичке зависности од ових лекова. Ризик од развоја зависности расте са повећањем дозе и трајања примене терапије; такође је ризик већи и код пацијената који у анамнези имају зависност од алкохола или злоупотребу лекова. Због тога бромазепам треба са посебним опрезом примењивати код пацијената који у анамнези имају зависност од алкохола или злоупотребу лекова. Злоупотреба је чешће пријављивана код пацијената који злоупотребљавају више лекова (енг. *poly-drug abusers*).

Када се примењују бензодиазепини са дуготрајним дејством, неопходно је упозорити пацијенте да не прелазе на терапију бензодиазепинима са краткотрајним дејством, зато што се могу развити симптоми обуставе лека.

Када се развије физичка зависност, нагли прекид терапије доводи до симптома обуставе лека, који могу да се испоље као: главобоља, дијареја, бол у мишићима, веома изражена анксиозност, напетост, немир, конфузија и раздражљивост. Код тешких случајева, могу се јавити: дереализација, деперсонализација, хиперакузија, утрнулост екстремитета, преосетљивост на светлост, буку и тактилне дражи, халуцинације и епилептични напади (*видети одељак 4.8 Нежељена дејства*).

Инсомнија и анксиозност у склопу rebound феномена

Пролазни синдром код кога се по укидању терапије поново јављају симптоми због којих су бензодиазепини и уведени, али са појачаним интензитетом. Може бити удружен са другим реакцијама као што су промене расположења, анксиозност, поремећаји сна и узнемиреност. Ризик од развоја синдрома обуставе лека/*rebound* феномена је већи при наглom прекиду терапије, па се зато препоручује постепено смањење дозе.

Посебна упозорења о помоћним супстанцама

Лек Lexilium, таблете јачине 1,5 mg, 3 mg, 6 mg садрже лактозу. Пацијенти са ретким наследним обољењем интолеранције на галактозу, недостатком лактазе или глукозно-галактозном малапсорпцијом, не смеју користити овај лек.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Фармакодинамске интеракције:

Када се примењују истовремено са алкохолом или другим депресорима ЦНС-а, бензодиазепини могу појачати нежељена дејства као што су седација и кардиореспираторна депресија. Не препоручује се истовремена примена са алкохолом.

Бромазепам треба примењивати са опрезом када се комбинује са другим депресорима ЦНС-а. При истовременој употреби са антипсихотицима (неуролептицима), анксиолитицима/седативима, неким антидепресивима, опиоидима, антиконвулзивима и H_1 антихистаминицима седативног дејства, може да дође до појачања депресивног утицаја на централни нервни систем.

Посебно треба водити рачуна приликом примене уз депресоре респираторне функције, као што су опиоиди (аналгетици, антигусици, супститутивна терапија), а поготову код старијих људи.

При истовременој примени, постоји опасност од предозирања других депресора ЦНС-а, укључујући и алкохол (видети одељак 4.9.).

Опиоиди

Истовремена примена седативних лекова као што су бензодиазепини или слични лекови, укључујући лек Lexilium, са опиоидима повећава ризик од седације, респираторне депресије, коме и смрти због адитивног депресорног ефекта на ЦНС. Дозу и трајање истовремене примене треба ограничити (видети одељак 4.4).

Фармакокинетичке интеракције

Фармакокинетичке интеракције могу да се јаве када се бромазепам примењује уз лекове који инхибирају ензим јетре *CYP3A4*, повећањем концентрације бромазепама у плазми. То у мањој мери важи и за бензодиазепине који се метаболишу само коњугацијом.

Треба бити опрезан при истовременој примени бромазепама и јаких *CYP3A4* инхибитора (на пример, азолни антимиотици, инхибитори протеазе или неки макролиди) и размотрити примену значајно умањење дозе. У случају примене наркотичких аналетика, може да дође и до појачања еуфорије, што води у повећану психичку зависност од лека.

Истовремена примена са циметидином, за кога се зна да инхибира многе изоензиме цитохром *P450* ензимског система (посебно *CYP3A3/4*, *CYP2C9*, *CYP1A2*, *CYP2C18*, *CYP2D6*) може да продужи полувреме елиминације бромазепама услед знатног смањења клиренса на приближно 50%.

Истовремена примена пропранолола продужава полувреме елиминације бромазепама за приближно 20%, што доводи до незнатног повећања клиренса бромазепама.

Комбинована примена са флувоксамином, инхибитором *CYP1A2*, доводи до значајног повећања изложености бромазепаму (PIC повећан 2,4 пута) и полувремена елиминације (повећање од 1,9 пута).

Бромазепам није утицао на метаболизам антипирина, који је сурогат маркер активности *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C* и *CYP3A*. Такође, у *in vitro* испитивањима, бромазепам није довео до индукције изоензима *CYP450* на нивоу mRNA, као и до активације нуклеарних хормонских рецептора. С тим у вези, минимална је вероватноћа настанка фармакокинетичких лек-лек интеракција након примене бромазепама, а услед индукције *CYP450* ензима.

Педијатријска популација

Испитивања интеракција су рађена само код одраслих.

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Трудноћа

Иако за бромазепам не постоје посебни клинички подаци, велика количина података која се заснива на кохортним студијама указује на то да излагање бензодиазепинима током првог триместра, није удружено са повећањем ризика од појаве великих малформација. Међутим, неке ране епидемиолошке студије случајева и контрола, указале су на повећани ризик од појаве расцепа усне и непца. Подаци су показали да је по излагању мајке бензодиазепинима, ризик од рађања детета са расцепом усне и непца мањи од 2/1000 у поређењу са очекиваном стопом у јављању таквог дефекта, од отприлике 1/1000 у општој популацији.

Терапија великим дозама бензодиазепина током другог и/или трећег триместра трудноће, била је удружена са смањењем активних покрета фетуса и варијабилношћу срчаног ритма фетуса.

Када терапија из медицинских разлога мора да буде примењена у последњем триместру трудноће, чак и при малим дозама може да дође до развоја синдрома млитавог одојчета, укључујући и аксијалну хипотонију, сметње приликом сисања које су узрок слабог добијања на телесној маси. Ови знаци су реверзибилни, али могу да трају од 1 па све до 3 недеље, у складу са полувременом елиминације лека. При великим дозама, код новорођенчади може да се развије респираторна депресија или апнеа и хипотермија. Осим тога, чак и ако не дође до појаве синдрома млитавог одојчета, неколико дана по рођењу могу да се испоље симптоми обуставе лека код неонатуса, уз хиперексцитабилност, агитацију и тремор.

Сходно томе, примена бромазепама у трудноћи може се разматрати као опција само уз строго поштовање терапијских индикација и дозирања.

Ако је лек прописан особи женског пола у генеративном периоду, треба је упозорити да се обрати свом лекару у вези престанка узимања лека ако планира трудноћу или сумња да је трудна.

У случају да је терапија бромазепамом неопходна током последњег триместра трудноће, треба избегавати велике дозе, а новорођенчад контролисати да не дође до појаве симптома и знакова обуставе лека и/или синдрома млитавог одојчета.

Испитивања са бензодиазепинима на животињама, показала су мале ефекте на фетус, док је неколико испитивања пријавило касне поремећаје понашања код потомства изложеног *in utero*.

Дојење

Дојење се не препоручује током терапије бромазепамом, пошто овај лек прелази у мајчино млеко.

4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Седација, амнезија, поремећај концентрације и поремећај мишићне функције, могу неповољно утицати на способност управљања возилима и руковања машинама. У случају недовољне количине сна, расте вероватноћа настанка поремећаја пажње (*видети и одељак 4.5*). Пацијенте треба упозорити да алкохол појачава ова дејства лека.

4.8. Нежељена дејства

Лек Lexilium се добро подноси у терапијским дозама.

Следећа нежељена дејства су пријављена током примене бромазепама, уз наведену учесталост појављивања:

Веома често: $\geq 1/10$;

Често: $\geq 1/100$ до $< 1/10$;

Повремено: $\geq 1/1000$ до $< 1/100$

Ретко: $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$

Веома ретко: $< 1/10000$

Непозната учесталост (не може се проценити на основу расположивих података)

Класе система органа према <i>MedDRA</i>	Нежељена дејства	Учесталост појављивања
Поремећаји имунског система	Реакције преосетљивости**, анафилактички шок, ангиоедем	Непозната учесталост
Психијатријски поремећаји	Стање конфузије*, дезоријентација, емоционални поремећај*, поремећаји либида, зависност од лека**, злоупотреба лека**, синдром обуставе лека** Депресија Парадоксалне реакције, као што су: немир**, агитација**, раздражљивост**, агресивност**, делузије**, бес, ноћне море**, халуцинације**, психозе**, непримерено понашање**, нервоза, анксиозност, поремећај спавања, хиперактивност, Антероградна амнезија**, поремећај памћења	Непозната учесталост
Поремећаји нервног система	Сомноленција*, главобоља*, вртоглавица*, смањена пажња*, атаксија*	Непозната учесталост
Поремећаји ока	Диплопија*	Непозната учесталост
Кардиолошки поремећаји	Срчана инсуфицијенција, укључујући срчани застој	Непозната учесталост
Респираторни, торакални, и медијастинални поремећаји	Респираторна депресија	Непозната учесталост
Гастроинтестинални поремећаји	Мучнина*, повраћање*, констипација	Непозната учесталост
Поремећаји коже и поткожног ткива	Осип, пруритус, уртикарија	Непозната учесталост
Поремећаји мишићно-коштаног система и везивног ткива	Мишићна слабост*	Непозната учесталост
Поремећаји бубрега и уринарног система	Ретенција урина	Непозната учесталост
Општи поремећаји и реакције на месту примене	Замор*	Непозната учесталост
Повреде, тровања и процедуралне компликације	Падови, фрактуре***	Непозната учесталост

*Ова нежељена дејства појављују се већином на почетку терапије и обично нестају са поновљеном применом лека.

***Видети одељак 4.4 Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека.*

**** Ризик од падова и фрактура повећан је код особа које у исто време узимају и седативна средства (укључујући и алкохолна пића), као и код старијих особа.*

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије
Национални центар за фармаковигиланцу
Војводе Степе 458, 11221 Београд
Република Србија
факс: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Симптоми

Бензодиазепини често изазивају поспаност, атаксију, дизартрију и нистагмус. Предозирање бромазепама је ретко опасно по живот уколико се овај лек користи као монотерапија, али може довести до појаве неразговорног говора, арефлексије, апнее, хипотензије, кардиореспираторне депресије и коме. Уколико дође до појаве коме, она обично траје пар сати, али може бити продужена и циклична, нарочито код старијих пацијената.

Респираторна депресија, као последица терапије бензодиазепинима, знатно је озбиљнија код пацијената са респираторним обољењима.

Бензодиазепини појачавају дејство других депресора централног нервног система, укључујући и алкохол.

Терапија

Неопходно је праћење виталних знакова пацијента и примена супортивних мера, у складу са клиничким стањем пацијента. Посебно се, уколико је то потребно, код неких пацијената спроводи симптоматска терапија за очување функција кардио-респираторног и централног нервног система.

Даља ресорпција бромазепама спречава се коришћењем одговарајућих метода, нпр. применом активног угља унутар 1-2 сата. У случају коришћења активног угља, неопходна је заштита дисајних путева код поспаних пацијената.

У случају комбинованог предозирања, треба размотрити примену гастричне лаваже, међутим не као рутинску меру.

У случају тешке депресије ЦНС-а, треба размотрити примену специфичног антагонисте бензодиазепинских рецептора, флумазенила. Приликом примене овог лека, неопходно је пажљиво пратити стање пацијента. Пошто флумазенил има кратко полувреме елиминације (око сат времена), неопходан је мониторинг пацијента по престанку његовог дејства. Флумазенил треба користити уз изузетан опрез код пацијената на терапији лековима који смањују праг за појаву конвулзија (нпр. трициклични антидепресиви). За детаљније информације о правилној употреби флумазенила, видети Одговарајући сажетак карактеристика лека.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: Психолептици; деривати бензодиазепина

АТЦ шифра: N05BA08

Бромазепам је једињење пиридил бензодиазепина, са анксиолитичким својствима.

5.2. Фармакокинетички подаци

Ресорпција

Бромазепам се брзо ресорбује из гастроинтестиналног тракта. Максималну концентрацију у плазми постиже унутар 2 сата од оралне примене. Апсолутна биорасположивост таблета бромазепама износи 60%.

Храна може смањити биорасположивост бромазепам, међутим, клинички значај није утврђен. Код вишеструког дозирања бромазепам, обим ресорпције остаје константан, а измерене предвидиве концентрације у стању равнотеже потврђују линеарну кинетику лека. Концентрације у плазми у стању равнотеже, постижу се за приближно 5-9 дана. Након примене вишеструких оралних доза од 3 mg бромазепам, три пута дневно, просечна максимална концентрација бромазепам у стању равнотеже била је 120 $\mu\text{g/mL}$, што је 3-4 пута веће од оне која је уочена након примене појединачне дозе од 3 mg.

Дистрибуција

После ресорпције, бромазепам се брзо дистрибуира по организму. Просечно 70% бромазепам се везује хидрофобном интеракцијом за протеине плазме; посредници при везивању су албумини и алфа-1-кисели гликопротеин. Волумен дистрибуције износи приближно 50 литара.

Биотрансформација

Бромазепам подлеже екстензивном метаболизму у јетри, при чему ниједан од његових метаболита нема полувреме елиминације дуже од полувремена елиминације самог бромазепам. Квантитативно су најзаступљенија два метаболита: 3-хидрокси бромазепам (мање активан у односу на бромазепам) и 2-(2-амино-5-бромо-3-хидроксибензоил) пиридин (неактиван). Метаболити бромазепам не доприносе у значајној мери дејству лека.

Бромазепам се, барем једним делом, метаболише преко цитохрома *P450 (CYP450)*. Међутим, нису идентификовани специфични *CYP* изоензими који су укључени у овај процес. Запажено је, међутим, да снажан *CYP3A4* инхибитор (итраконазол) и умерени *CYP2C9* инхибитор (флуконазол) нису имали утицај на фармакокинетичку бромазепам, из чега произилази да ови изоензими нису у већој мери укључени у метаболизам бромазепам. Изражена интеракција са флувоксамином (*видети одељак 4.5 Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција*) указује на истовремену укљученост и *CYP1A2*.

Елиминација

Полувреме елиминације бромазепам је приближно 20 сати, а његов клиренс износи приближно 40 mL/min .

Метаболизам је кључни пут елиминације бромазепам. Само 2% ресорбованог бромазепам се излучује у неизмењеном облику урином, а 27% у виду глукуронид коњугата 3-хидрокси-бромазепам и 40% у облику 2-(2-амино-5-бромо-3-хидроксибензоил) пиридина.

Фармакокинетичка својства код посебних група пацијената

Старија популација

Старији пацијенти могу имати знатно већу максималну концентрацију у плазми, мањи волумен дистрибуције, повећану вредност слободне фракције у серуму, мањи клиренс, а самим тим и продужено полувреме елиминације. Из тог разлога, концентрација бромазепама у стању равнотеже, приликом примене било које дозе, биће у просеку скоро два пута већа код старије особе у поређењу са млађом (*видети одељак 4.2 Дозирање и начин примене*).

Фармаколошка дејства бензодиазепина су израженија код старијих него код млађих пацијената, чак и при сличним концентрацијама бензодиазепина у плазми, вероватно услед промена у интеракцијама лек-рецептор повезаних са узрастом, пост-рецепторских механизма и функције органа. Препоручује се смањење дозе код старијих пацијената.

Оштећење функције бубрега

Није спроведено формално испитивање фармакокинетике и нису прикупљени подаци о популационој фармакокинезици код пацијената са оштећењем функције бубрега.

Оштећење функције јетре

Није спроведено формално испитивање фармакокинетике и нису прикупљени подаци о популационој фармакокинезици код пацијената са оштећењем функције јетре.

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Карциногеност

Испитивања карциногености на пацовима нису пружила било какве доказе о постојању карциногеног потенцијала бромазепама.

Генотоксичност

У *in-vitro* и *in-vivo* условима, бромазепам није показао генотоксична својства.

Утицај на плодност

Дневни орални унос бромазепама није имао утицај на плодност и опште репродуктивне особине пацова.

Репродуктивна токсичност

Повећање феталног морталитета, повећање стопе мртворођених и смањење стопе преживљавања младунаца, забележени су при давању бромазепама скотним женкама пацова. У студијама ембриотоксичности/тератогености није забележен тератогени ефекат при дозама до 125 mg/kg дневно.

Након оралне примене доза до 50 mg/kg дневно код скотних женки кунића, забележено је смањење прираста телесне масе женки, смањење телесне масе фетуса и пораст инциденце ресорпције.

Хронична токсичност

У дугорочним студијама токсичности, осим повећања масе јетре нису забележене никакве неправилности. Хистопатолошким прегледом је откривена централобуларна хепатоцелуларна хипертрофија, за коју се сматра да је показатељ индукције ензима под дејством бромазепама.

Нежељена дејства забележена по примени великих доза су блага до умерена седација, атаксија, изоловани кратки конвулзивни напади, повремено повећање вредности алкалне фосфатазе у серуму и једва приметно повећање *SGPT (ALT)*.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Lexilium, 1,5 mg, таблете

Лактоза, монохидрат;
Целулоза, микрокристална;
Талк;
Магнезијум-стеарат.

Lexilium, 3 mg, таблете

Лактоза, монохидрат;
Целулоза, микрокристална;
Талк;
Магнезијум-стеарат;
Боја еритрозин (E127).

Lexilium, 6 mg, таблете

Лактоза, монохидрат;
Целулоза, микрокристална;
Талк;
Магнезијум-стеарат;
Боја индиготин (E132);
Гвожђе (III)-оксид, жути (E172).

6.2. Инкомпатибилност

Није примењиво.

6.3. Рок употребе

5 година.

6.4. Посебне мере опреза при чувању

Овај лек не захтева посебне услове чувања.

6.5. Природа и садржај паковања

Унутрашње паковање је блистер (PVC/Al фолија), који садржи 10 таблета.
Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи три блистера (укупно 30 таблета) и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека (и друга упутства за руковање леком)

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД,
Праховска 3, Београд

8. БРОЈ(ЕВИ) ДОЗВОЛЕ(А) ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Број последње обнове дозволе:

Lexilium, 30 x 1,5 mg, таблете: 515-01-03745-22-001

Lexilium, 30 x 3 mg, таблете: 515-01-03746-22-001

Lexilium, 30 x 6 mg, таблете: 515-01-03747-22-001

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе: 1.10.1997.

Датум последње обнове дозволе: 24.08.2023.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Август, 2023.