

1.3.1	Bromazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Lexaurin 1,5 mg tablete
Lexaurin 3 mg tablete
Lexaurin 6 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 1,5 mg, 3 mg ali 6 mg bromazepama.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

	1,5 mg tablete	3 mg tablete	6 mg tablete
laktoza	126,51 mg	125,09 mg	122,01 mg
tartrazin (E102)	/	/	0,027 mg
rdeče barvilo 4R (E124)	/	/	0,0018 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete po 1,5 mg so bele barve, okrogle, rahlo izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani.
Tablete po 3 mg so roza barve, okrogle, rahlo izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani.
Tablete po 6 mg so svetlo zelene barve, okrogle, rahlo izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani.
Razdelilna zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Anksioznost, napetost, vznemirjenost, motnje spanja.
Funkcionalne motnje srca in žilja, dihal, prebavil, rodil in sečil, nastale zaradi stresa, anksioznosti in napetosti.
Druge psihosomatske motnje, kot so glavobol in psihogene dermatoze.
Anksioznost in napetost pri kroničnih organskih obolenjih.
Abstinenčni sindrom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Odmerjanje je individualno, odvisno od resnosti simptomov, bolnikove starosti in njegovega stanja. Zdravljenje naj bo omejeno na čim krajše obdobje (največ 4 tedne za nespečnost in 8 do 12 tednov za anksioznost; vključen je tudi čas postopnega zmanjševanja odmerkov).

Pred odločitvijo o daljšem zdravljenju moramo ponovno presoditi resnost simptomov in oceniti bolnikovo stanje.

Ambulantne bolnike začnemo zdraviti z majhnimi odmerki, ki jih po potrebi povečujemo do

1.3.1	Bromazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

optimalnega delovanja. Srednji odmerek za ambulantne bolnike je 1,5 do 3 mg 2- do 3-krat na dan. Zdravljenim v bolnišnici lahko odmerjamo 6 do 12 mg 2- do 3-krat na dan. Največji dnevni odmerek je 60 mg, damo pa ga v 2 ali 3 odmerkih.

Po nekaj tednih, odvisno od poteka zdravljenja, zdravljenje poskušamo prekiniti. Največ trimesečno zdravljenje praviloma ne povzroča težav, dolgotrajnejše prekinjamo postopno. Pri benzodiazepinih s srednje dolgo razpolovno dobo (tudi pri bromazepamu) se običajno 2 do 3 dni po nenadni prekinitvi zdravljenja pojavijo odtegnitveni simptomi. Pogostejši so pri bolnikih z velikimi odmerki in dolgotrajnim zdravljenjem.

Starejši bolniki ter bolniki z jetrno in/ali ledvično okvaro
Tem bolnikom priporočamo polovične odmerke.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti, uporaba zdravila Lexaurin pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let ni priporočljiva.

Način uporabe

Tablete se jemljejo s požirkom vode.

4.3 Kontraindikacije

Bromazepama se ne sme dajati bolnikom s preobčutljivostjo na bromazepam, druge benzodiazepine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Bromazepam je kontraindiciran tudi pri bolnikih z miastenijo gravis, hudo respiratorno insuficienco, sindromom apneje v spanju in hudo jetrno insuficienco (benzodiazepini niso indicirani za zdravljenje bolnikov s hudo jetrno insuficienco, saj lahko povzročijo encefalopatije).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Toleranca

Po nekajtedenski zaporedni uporabi lahko nastopi zmanjšanje učinka benzodiazepinov.

Odvisnost

Pri uporabi benzodiazepinov se lahko razvijeta fizična in psihična odvisnost od teh zdravil. Tveganje za odvisnost se poveča z odmerkom in trajanjem zdravljenja; prav tako je večje pri bolnikih z anamnezo zlorabe alkohola ali zdravil.

Ko se razvije fizična odvisnost, se ob nenadni prekinitvi zdravljenja pojavijo odtegnitveni simptomi. Med temi so lahko glavoboli, driska, bolečina v mišicah, huda anksioznost, napetost, nemirnost, zmedenost, in razdražljivost. V hudih primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuza, odrevenelost in mravljinčenje v okončinah, preobčutljivost na svetlobo, hrup in fizični stik, halucinacije ali epileptični napadi.

Povratna nespečnost in anksioznost

Ob prekinitvi zdravljenja se lahko pojavi prehodni sindrom, za katerega so značilni okrepljeni simptomi, zaradi katerih je bilo sprva uvedeno zdravljenje z benzodiazepini. Sindrom lahko spremljajo druge reakcije, vključno s spremembami razpoloženja, anksioznostjo ali motnjami spanja in nemirom. Ker je tveganje za pojav povratnih znakov večje ob nenadni prekinitvi zdravljenja, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka.

Amnezija

Benzodiazepini lahko povzročijo anterogradno amnezijo. Najpogosteje do tega pojava pride nekaj ur po zaužitju zdravila, zato moramo bolniku zagotoviti, da bo lahko imel nemoten spanec več ur.

1.3.1	Bromazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Amnestični učinki so lahko povezani z neprimernim vedenjem (glejte poglavje 4.8)

Psihiatrične in paradokсне reakcije

Znano je, da se pri uporabi benzodiazepinov pojavijo reakcije, kot so nemirnost, agitacija, razdražljivost, agresivnost, blodnje, bes, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in drugi neželeni učinki na vedenje. Če se pojavijo tovrstne reakcije, je treba z uporabo zdravila prekiniti. Bolj verjetno je, da se pojavijo pri otrocih in starejših bolnikih.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja mora biti kratko, kot je le mogoče (glejte poglavje 4.2), odvisno od indikacije, vendar pa ne sme preseči 8 do 12 tednov, vključno s postopnim zmanjševanjem odmerka. Za zdravljenje, daljše od teh obdobj, se ne smemo odločiti brez ponovne ocene stanja.

Morda je koristno, da bolnika ob začetku zdravljenja obvestimo, da bo zdravljenje trajalo omejen čas in da mu natančno razložimo, kako se bo odmerek postopoma zmanjševal. Še bolj pomembno je, da se bolnik zaveda možnosti pojava povratnega učinka v procesu prekinitve zdravljenja, ker na ta način zmanjšamo anksioznost, ki bi lahko nastala ob pojavu tega učinka.

Pri uporabi benzodiazepinov z dolgotrajnim delovanjem ni priporočljivo preiti na zdravljenje z benzodiazepini s kratkotrajnim delovanjem, saj lahko pride do pojava odtegnitvenih simptomov.

Sočasna uporaba alkohola /zaviralcev centralnega živčnega sistema (CŽS)

Sočasna uporaba bromazepama z alkoholom in/ali zaviralci CŽS ni priporočljiva. Pri sočasni uporabi lahko pride do aditivnega učinka s pojavom hude sedacije, klinično pomembne depresije respiratorne in/ali srčno-žilne funkcije (glejte poglavje 4.5)

Ob začetku zdravljenja z bromazepamom je priporočeno redno spremljanje bolnika in prilagoditev dnevnih odmerkov ter odmerjanja bolnikovim potrebam zato, da se prepreči prekomerno odmerjanje zaradi akumulacije učinkovine v telesu.

Tveganje zaradi sočasne uporabe opioidov

Sočasna uporaba zdravila Lexaurin in opioidov lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj se sedativna zdravila, kot so benzodiazepini, ali sorodna zdravila, kot je zdravilo Lexaurin, lahko sočasno predpisujejo z opiodi le pri bolnikih, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Pri odločitvi, da se zdravilo Lexaurin predpiše sočasno z opiodi, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti kar se da kratko (glejte tudi splošna priporočila za odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zelo priporočljivo je tudi naročiti bolnikom in (kjer je to smiselno) njihovim skrbnikom, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Posebne skupine bolnikov

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti, uporaba zdravila Lexaurin pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let ni priporočljiva.

Starejšim bolnikom priporočamo manjše odmerke (glejte poglavje 4.2)

Previdnost je potrebna pri kroničnih pljučnih obolenjih, ker se respiratorna insuficienca lahko poslabša. Pri slednjih in bolnikih z ledvičnimi ali jetrnimi okvarami priporočamo manjše odmerke.

Zdravilo Lexaurin pri starejših in oslabeledih bolnikih, zlasti pri tistih s poškodbami glave in organsko okvaro možganov, uvajamo previdno in postopno.

Benzodiazepini so kontraindicirani pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, ker lahko pride do razvoja

1.3.1	Bromazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

encefalopatije.

Benzodiazepinov ne priporočamo za primarno zdravljenje psihotičnih obolenj.

Pri bolnikih s hudo depresijo ali anksioznostjo, povezano z depresijo, se benzodiazepinov ne sme uporabljati samih za zdravljenje depresije, saj lahko povzročijo ali poslabšajo tveganje za samomor. Pri bolnikih z znaki in simptomi depresije ali s samomorilnimi težnjami je treba bromazepam uporabljati previdno in jim predpisati primerno manjše pakiranje.

Pri predpisovanju benzodiazepinov osebam z anamnezo zlorabe alkohola ali zdravil je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Laktoza

Zdravilo Lexaurin vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Tartrazin (E102) in rdeče barvilo 4R (E124)

Tablete po 6 mg vsebujejo azo barvili tartrazin (E102) in rdeče barvilo 4R (E124), ki lahko povzročita alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamske interakcije

Pri sočasni uporabi benzodiazepinov z alkoholom ali drugimi snovmi, ki delujejo zaviralno na osrednje živčevje, pride do aditivnega učinka. Sočasna uporaba z alkoholom ni priporočljiva.

Bromazepam je treba v kombinaciji s snovmi, ki delujejo zaviralno na osrednje živčevje, uporabljati previdno. Do okrepljenega zaviralnega učinka na osrednje živčevje lahko pride pri sočasni uporabi antipsihotikov (nevroleptikov), anksiolitikov/sedativov, nekaterih antidepresivov, opioidov, antikonvulzivov in sedativnih antihistaminikov.

Opioidi

Sočasna uporaba sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini, ali sorodna zdravila, kot je zdravilo Lexaurin, z opioidi poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt zaradi aditivnega depresivnega učinka na osrednje živčevje. Odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetične interakcije

Pri sočasni uporabi bromazepama in zdravil, ki zavirajo jetrne encime CYP3A4, lahko pride do farmakokinetičnega medsebojnega delovanja; posledica je zvečanje plazemske koncentracije bromazepama.

Cimetidin zmanjšuje očistek benzodiazepinov in okrepi njihovo delovanje.

Cisaprid pospeši absorpcijo benzodiazepinov in povzroči hitrejši začetek učinkovanja.

Pri sočasni uporabi bromazepama z močnimi zaviralci CYP3A4, kot so azolni antimikotiki (ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol), zaviralci proteaze ali nekateri makrolidi (eritromicin, klaritromicin, telitromicin), je potrebna previdnost; razmisliti je treba o precejšnjem zmanjšanju odmerka. Pri sočasni uporabi narkotičnih analgetikov se lahko pojavi evforija, ki vodi v povečano psihično odvisnost.

Pediatrična populacija

1.3.1	Bromazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Velika količina podatkov iz kohortnih študij kaže, da izpostavljenost benzodiazepinom v prvem trimesečju nosečnosti ni povezana s povečanim tveganjem za večje malformacije. Vendar pa so nekatere zgodnje epidemiološke študije primerov in kontrol pokazale dvakrat povečano tveganje za razcepljeno nebo. Podatki kažejo, da je tveganje za pojav razcepljenega neba pri novorojenčku po izpostavljenosti matere benzodiazepinom manj kot 2/1000, v primerjavi s pričakovanim tveganjem pri splošni populaciji, ki je za take okvare približno 1/1000.

Med zdravljenjem z benzodiazepini v velikih odmerkih med drugim in/ali tretjim trimesečjem nosečnosti so opazili zmanjšanje aktivnih gibov in variabilnost srčnega ritma pri plodu.

Če je zdravljenje v zadnjem delu nosečnosti iz medicinskih razlogov nujno potrebno, tudi če le z majhnimi odmerki, se lahko pri otroku pojavi hipotonični sindrom (aksialna hipotonija, težave pri sesanju, ki povzročijo počasnejše pridobivanje telesne mase). Ti znaki so reverzibilni, vendar pa lahko trajajo od 1 do 3 tednov, skladno z razpolovnim časom zdravila. Pri velikih odmerkih se lahko pri novorojenčku pojavijo respiratorna depresija ali apneja in hipotermija. Poleg tega lahko pri novorojenčku nekaj dni po porodu opazimo odtegnitvene simptome, vključno s hiperekscitabilnostjo, agitacijo in tremorjem; le-ti se lahko pojavijo, tudi če ni opaziti hipotoničnega sindroma.

Ob upoštevanju teh podatkov, je uporaba bromazepama med nosečnostjo možna ob doslednem upoštevanju indikacij in odmerjanja.

Če je zdravljenje z bromazepamom potrebno v zadnjem delu nosečnosti, se je treba izogibati velikim odmerkom in novorojenčka opazovati glede pojava odtegnitvenih simptomov in/ali hipotoničnega sindroma.

Dojenje

Bromazepam se izloča v mleko, zato naj matere med zdravljenjem ne dojijo.

Plodnost

Podatki o vplivu na plodnost pri človeku niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lexaurin ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Sedacija, amnezija, zmanjšana sposobnost koncentracije in poslabšana funkcija mišic imajo lahko negativen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Verjetnost za zmanjšanje pozornosti je večja pri nezadostni količini spanca ali pri sočasnem pitju alkohola (glejte poglavje 4.5).

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z bromazepamom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine: 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	
Neznana	preobčutljivostne reakcije, anafilaktični šok,

1.3.1	Bromazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	angioedem
Psihiatrične motnje	
Neznana	zmedenost*, motnje čustvovanja*, motnje libida, odvisnost od zdravila**, zloraba zdravila**, odtegnitveni sindrom**, depresija, paradokсне reakcije (nemir, agitacija, razdražljivost, agresivno vedenje, deluzija, bes, nočne more, halucinacije, psihoza, vedenjske motnje**), anterogradna amnezija, motnje spomina
Bolezni živčevja	
Neznana	Zaspanost*, glavobol*, omotica*, zmanjšana pozornost*, ataksija*
Očesne bolezni	
Neznana	diplopija*
Srčne bolezni	
Neznana	srčno popuščanje vključno s srčnim zastojem
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Neznana	depresija respiratorne funkcije
Bolezni prebavil	
Neznana	slabost*, bruhanje*, konstipacija
Bolezni kože in podkožja	
Neznana	izpuščaj, pruritus, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Neznana	šibkost mišic*
Bolezni sečil	
Neznana	retenca urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Neznana	utrujenost*
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
Neznana	padci, zlomi***

* Ti neželeni učinki se pogosteje pojavijo ob začetku zdravljenja in običajno izzvenijo z nadaljevanjem zdravljenja.

**Glej poglavje 4.4

***Tveganje za padce in zlome je povečano pri tistih bolnikih, ki sočasno uporabljajo sedative (vključno z alkoholom) in pri starejših bolnikih.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

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

1.3.1	Bromazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Benzodiazepini običajno povzročajo zaspanost, ataksijo, disartrijo in nistagmus. Prekomerno odmerjanje bromazepama je redko življenjsko nevarno, če se zdravilo jemlje samostojno, lahko pa povzroči motnje govora, arefleksijo, apnejo, hipotenzijo, depresijo respiratorne in srčne funkcije ter koma. Če se pojavi koma, običajno traja nekaj ur, lahko pa je dolgotrajna in ciklična, še posebej pri starejših bolnikih. Zaviralno delovanje benzodiazepinov na respiratorni sistem je izrazitejše pri bolnikih z boleznijo dihal. Benzodiazepini povečajo učinke zaviralcev CŽS vključno z alkoholom.

Zdravljenje

Glede na klinično stanje pacienta spremljamo njegove življenjske funkcije in uvedemo podporno terapijo še posebej, kadar so izraženi zaviralni učinki na dihalni in srčno žilni funkciji in osrednjem živčevju.

Priporočamo zmanjšanje nadaljnje absorpcije z ustrežno metodo npr. uporabo medicinskega oglja, če ni preteklo več kot 1- 2 uri od zaužitja prekomernega odmerka. Pri tem je treba paziti na zaščito dihalnih poti, če je bolnik zaspan. Pri zaužitju več različnih zdravil hkrati pride v poštev izpiranje želodca, vendar ne rutinsko.

Pri hudi stopnji zaviranja osrednjega živčevja se lahko uporabi flumazenil, benzodiazepinski antagonist. Pri uporabi flumazenila moramo skrbno nadzorovati stanje pacienta. Ker ima zelo kratko razpolovno dobo (približno 1 uro) je potrebno spremljati pacientovo stanje tudi potem, ko učinek flumazenila izzveni. Kadar je pacient zaužil zdravila, ki znižujejo prag za epileptični napad (npr. triciklični antidepresivi), je treba flumazenil uporabljati zelo previdno. Za pravilno uporabo flumazenila glejte navodila za uporabo tega zdravila.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: anksiolitiki, benzodiazepini, oznaka ATC: N05BA08.

Mehanizem delovanja

Delujejo preko specifičnih benzodiazepinskih receptorjev, ki so najštevilnejši v limbičnem sistemu, hipotalamusu, malih možganih in korpusu striatumu ter z receptorji GABA tvorijo anatomsko in funkcionalno enoto. Po vezavi bromazepama na receptor se poveča transmisija GABA in s tem inhibicija v osrednjem živčevju.

Farmakodinamični učinki

Značilno farmakološko delovanje benzodiazepinov je anksiolitično, hipnotično, mišično relaksantno in antikonvulzivno.

Klinična učinkovitost in varnost

Bromazepam se uporablja kot anksiolitik posebno pri zdravljenju somatskih in visceralnih manifestacij anksioznosti. V manjših odmerkih zmanjšuje psihično napetost, nemir in tesnobo, v velikih odmerkih pa deluje sedativno in mišično relaksantno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Bromazepam se hitro absorbira, največje serumske koncentracije doseže v 1 do 2 urah. Povprečna

1.3.1	Bromazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

biološka uporabnost nepresnovljene učinkovine je 84-odstotna.

Biotransformacija

Bromazepam se presnavlja v jetrih. Glavna presnovka sta 3-hidroksi-bromazepam in 2-(2-amino-6-brom-3-hidroksibenzoil) piridin. V seč se izloča predvsem v konjugirani obliki.

Porazdelitev in izločanje

Na plazemske beljakovine se ga veže 70 %. Stanje ravnotežja v plazmi vzpostavi v nekaj (2 do 3) dneh. Srednja razpolovna doba izločanja je 12 ur, od 8-20 ur, in se pri starejših ljudeh lahko podaljša. Po prekinitvi dajanja se hitro izloči.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave akutne toksičnosti so pokazale, da je bromazepam malo toksičen. Vrednosti LD₅₀ pri miših so bile po p.o. dajanju med 0,8–6,0 g/kg, po i.p. 0,2–1,8 g/kg in po s.c. uporabi > 4,0 g/kg. Pri podganah so bile vrednosti LD₅₀ po p.o. uporabi 1,9–5,0 g/kg, po i.p. 1,6–4,9 g/kg in po s.c. > 4,0 g/kg. Vrednost LD₅₀ po p.o. dajanju je bila pri kuncih 1,7 g/kg. Klinični znaki toksičnega delovanja so sedacija, zmanjšano spontano gibanje, izguba motorične aktivnosti, motnje dihanja, zmanjšano pridobivanje telesne mase, driska, poliurija. Opazili so tudi kardiotoksične in oftalmotoksične učinke. V poskusih o kronični toksičnosti bromazepama (50 mg/kg/dan p.o., 14 do 28 dni) na podganah je bilo ugotovljeno hepatotoksično delovanje s hepatomegalijo in povečanimi vrednostmi jetrnih encimov. Kronična uporaba je povzročila tudi spremembe mase maternice in jajčnikov ter zmanjšano pridobivanje telesne mase.

Teratološki poskusi so pokazali od substance odvisno embriotoksičnost pri podganah, ki so med obdobjem organogeneze dobivale bromazepam. Povečala se je incidenca resorpcije zarodkov in zmanjšala masa plodov. Pri mladičih podgan, ki so dobivale do 33-kratni humani odmerek bromazepama rektalno, ni bilo opaziti teratogenih učinkov, medtem ko se je pri zajcih, ki so prejeli enak odmerek, povečalo število fetalnih smrtnih primerov. Ta odmerek je toksičen tudi za matere. Genotoksično testiranje bromazepama na sesalskih sistemih je bilo negativno, tudi ni induciral poškodb DNK *in vivo*.

Predklinične učinke so opazili samo pri močno preseženi največji izpostavljenosti pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Tablete po 1,5 mg:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon (E1201)
magnezijev stearat (E470b)
smukec (E553b)

Tablete po 3 mg:

laktoza monohidrat
eritrozín (E127)
koruzni škrob
povidon (E1201)
magnezijev stearat (E470b)
smukec (E553b)

1.3.1	Bromazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Tablete po 6 mg:

laktoza monohidrat
tartrazin (E102)
rdeče barvilo 4R (E124)
indigotin (E132)
koruzni škrob
povidon (E1201)
magnezijev stearat (E470b)
smukec (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al- folija/PVC-folija): 30 tablet po 1,5 mg (2 pretisna omota po 15 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al- folija/PVC-folija): 30 tablet po 3 mg (2 pretisna omota po 15 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al- folija/PVC-folija): 30 tablet po 6 mg (2 pretisna omota po 15 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/92/00920/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 10. 2. 2012

1.3.1	Bromazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 11. 2018