

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ LEXILIUM

1,5 mg

3 mg

6 mg

tablete

bromazepam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

LEXILIUM 1,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 1,5 mg bromazepama.

LEXILIUM 3 mg tablete

Jedna tableta sadrži 3 mg bromazepama.

LEXILIUM 6 mg tablete

Jedna tableta sadrži 6 mg bromazepama.

Za potpuni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

* tableta.

LEXILIUM 1,5 mg tablete.

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete sa prelomnom crtom na jednoj strani.

LEXILIUM 3 mg tablete.

Ružičaste, okrugle, bikonveksne tablete sa prelomnom crtom na jednoj strani.

LEXILIUM 6 mg tablete.

Svijetlozelene, okrugle, bikonveksne tablete sa prelomnom crtom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Anksioznost

Benzodiazepini su indikovani samo za liječenje ozbiljnih poremećaja koji ometaju u obavljanju svakodnevnih aktivnosti ili dovode do ekstremnog stresa pojedinca.

4.2. Doziranje i način primjene

Anksioznost

Terapija treba da bude što kraća. Ukupna dužina terapije ne bi trebalo da bude duža od 8 do 12 sedmica, uključujući i postepeni prestanak terapije.

Na početku liječenja pacijenata je potrebno redovno nadzirati kako bi se odredila najniza djelotvorna doza i/ili razdoblje davanja lijeka zbog opasnosti od predoziranja usljed nakupljanja lijeka u organizmu.

Ovo su opšte preporuke i doziranje bi trebalo individualno prilagoditi. Liječenje ambulantnih pacijenata treba početi sa najmanjom dozom, koja se po potrebi lagano povećava do optimalnog djelovanja lijeka. Stanje pacijenta treba redovno pratiti, a potrebu za nastavkom terapije treba preispitati, naročito u slučaju prestanka simptoma.

U određenim slučajevima može biti potreban nastavak terapije i duže od preporučenog perioda, pri čemu je u tom slučaju neophodno ponovo ispitati zdravstveno stanje pacijenta.

Doziranje

Odrasli

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

Optimalna doza i vrijeme uzimanja lijeka Lexilium razlikuje se kod svakog pacijenta ponaosob, te zavisi od težine simptoma i prethodne antipsihotičke terapije.

Uobičajena doza u opštoj praksi je 3 mg do 18 mg dnevno u podijeljenim dozama.

U izuzetnim okolnostima kod hospitalizovanih pacijenata, može se primijeniti maksimalna dnevna doza od 60 mg lijeka Lexilium u podijeljenim dozama.

Liječenje treba uvijek postepeno prekidati. Kod pacijenata koji su duže vrijeme bili na terapiji benzodiazepinima, potreban je duži period tokom koga se smanjuje doza. Savjetuje se i pregled specijaliste.

Stariji i/ili iscrpljeni pacijenti

Usljed individualnih razlika u osjetljivosti i farmakokinetičkim osobinama, kod starijih pacijenata su neophodne manje doze; ne smije se premašiti polovina preporučene doze kod odraslih (pogledati dio 5.2).

Pacijenti sa hepatičnom i/ili renalnom insuficijencijom

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se primjenjivati terapija bromazepamom (pogledati dio 4.3 Kontraindikacije).

Kod pacijenata sa blagom ili umjerenom hepatičnom i/ili renalnom insuficijencijom, usljed individualnih razlika u osjetljivosti i farmakokinetičkim osobinama, primjenjuju se niže doze.

Kod starijih pacijenata i pacijenata sa renalnom i/ili hepatičnom insuficijencijom savjetuje se nadzor nad propisanom terapijom i njen prekid što je prije moguće.

Djeca

LEXILIUM tablete se ne propisuju djeci mlađoj od 12 godina.

Način primjene

LEXILIUM tablete namijenjene su za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na bromazepam, ili druge sastojke lijeka (navedene u dijelu 6.1), ili druge benzodiazepine,
- miastenija gravis,
- teška respiratorna insuficijencija,
- sindrom apnee u toku spavanja,
- teška hepatična insuficijencija (primjena benzodiazepina nije indikovana kod pacijenata sa ozbiljnom hepatičnom insuficijencijom, jer može dovesti do encefalopatije).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Amnezija

Treba imati na umu da benzodiazepini mogu izazvati anterogradnu amneziju. Anterogradna amnezija se može javiti pri korištenju viših doza (već od 6 mg), pri čemu se rizik povećava pri višim dozama. Amnezija

može biti povezana sa nedoličnim ponašanjem. Ovo stanje se uglavnom javlja nekoliko sati nakon doziranja lijeka i zbog toga, u cilju smanjenja rizika, treba osigurati pacijentima neometan san od sedam do osam sati (pogledati dio 4.8) nakon uzimanja lijeka.

Psihijatrijske i "paradoksalne" reakcije

Za vrijeme terapije benzodiazepinima se mogu javiti sljedeće reakcije: nemir, agitacija, iritabilnost, agresivnost, obmana, bijes, košmari, halucinacije, psihoze, nedolično ponašanje i drugi poremećaji ponašanja. U slučaju pojave ovih neželjenih dejstava, savjetuje se prekid terapije.

Ova neželjena dejstva češće se javljaju kod djece i starijih.

Trajanje terapije

Trajanje terapije treba da bude što kraće (pogledati dio 4.2). Ukupno trajanje terapije, uključujući postepeno ukidanje terapije, ne smije biti duže od osam do 12 sedmica. Terapija se ne smije dalje produžiti bez prethodne procjene situacije.

Na početku terapije neophodno je upoznati pacijenta sa tim da je liječenje vremenski ograničeno i precizno mu objasniti buduće postepeno smanjivanje doze. Takođe je važno da pacijent bude svjestan mogućeg ponovnog javljanja simptoma, da bi se smanjio strah od pojave simptoma za vrijeme prekida terapije.

Postoje dokazi da se za vrijeme terapije benzodiazepinima kratkog dejstva, vraćanje simptoma može javiti za vrijeme doziranja, naročito ako je riječ o visokim dozama. Kada se koriste benzodiazepini sa dugim dejstvom, neophodno je upozorenje o promjenama u odnosu na benzodiazepine sa kratkim dejstvom, s obzirom na to da se simptomi mogu ponovo javiti.

Istovremena primjena alkohola/CNS depresora

Istovremenu upotrebu lijeka LEXILIUM sa alkoholom i/ili CNS depresorima treba izbjegavati jer može potencirati kliničke efekte lijeka LEXILIUM, može dovesti do razvoja psihičke i fizičke ovisnosti, uključujući tešku sedaciju i klinički značajnu respiratornu i/ili kardiovaskularnu depresiju (pogledati dio 4.5). Na početku liječenja potrebno je redovno nadzirati pacijenata kako bi se doziranje i/ili učestalost primjene svele na minimum, te radi sprečavanja predoziranja zbog akumulacije lijeka.

Rizik pri istovremenoj primjeni sa opioidima

Istovremena primjena lijeka LEXILIUM sa opioidima može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog tih rizika, istovremeno propisivanje sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima kao što je LEXILIUM sa opioidima treba biti rezervisano za pacijente za koje zamjenske metode liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o propisivanju lijeka LEXILIUM istovremeno sa opioidima, treba primjenjivati najnižu efikasnu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće (isto tako pogledati opšte preporuke doziranja u dijelu 4.2).

Kod takvih pacijenata treba pažljivo pratiti znakove i simptome respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, preporučuje se da se obavijeste pacijenti i njihova okolina da budu svjesni tih simptoma (pogledati dio 4.5).

Tolerancija

Usljed ponovljenih doza nakon nekoliko sedmica može doći do smanjenja efikasnosti lijeka LEXILIUM.

Posebna grupa pacijenata

Benzodiazepine ne treba propisivati djeci bez prijekne potrebe, a trajanje terapije mora biti minimalno. Starijim pacijentima se propisuju niže doze (pogledati dio 4.2).

Zbog miorelaksantnog dejstva benzodiazepina, povećan je rizik od padova i fraktura kuka kod starijih.

Niže doze se takođe preporučuju kod pacijenata sa hroničnom respiratornom insuficijencijom usljed rizika od respiratorne depresije.

Benzodiazepini se ne koriste u terapiji pacijenata sa teškom hepatičnom insuficijencijom jer mogu dovesti do razvoja encefalopatije (pogledati dio 4.3 Kontraindikacije). Posebnu pažnju treba obratiti pri primjeni bromazepama kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Benzodiazepini se ne preporučuju kao primarna terapija psihičkih oboljenja (pogledati dio 4.2).

Ne treba ih koristiti kao monoterapija u liječenju depresije ili anksioznosti udružene sa depresijom (kod pacijenata se mogu javiti suicidalne ideje). Stoga, bromazepam je potrebno primjenjivati sa oprezom i propisana količina mora biti ograničena kod pacijenata sa znakovima i simptomima depresivnog poremećaja ili suicidalnih misli.

LEXILIUM treba sa naročitim oprezom primjenjivati kod pacijenata sa istorijom alkoholne ovisnosti ili ovisnosti od lijekova. Pacijente na početku terapije treba pregledati radi smanjenja doze, učestalosti doziranja i sprečavanja predoziranja usljed akumulacije lijeka (vidjeti dio 4.5).

Ovisnost

Primjena benzodiazepina i njima srodnih lijekova može dovesti do razvoja psihičke i fizičke ovisnosti (pogledati dio 4.8). Rizik od razvoja ovisnosti raste sa povećanjem doze i trajanja terapije; takođe je veći kod pacijenata sa istorijom alkoholne ovisnosti ili ovisnosti od lijekova.

Pri razvoju fizičke ovisnosti, usljed naglog prekida terapije, javljaju se sljedeći apstinencijski simptomi: glavobolja, bol u mišićima, anksioznost, tenzija, nemir, konfuzija, iritabilnost. U ozbiljnijim slučajevima mogu se javiti: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, ukočenost i peckanje u ekstremitetima, preosjetljivost na svjetlost, zvuk i taktilne draži, halucinacije i epileptični napadi (pogledati dio 4.8).

Vraćanje nesanice i anksioznosti

Prolazni sindrom sa simptomima koji su prevashodno i doveli do primjene benzodiazepina mogu se ponovo javiti, u izmijenjenoj formi, nakon ukidanja terapije. Može biti udružen sa ostalim reakcijama poput promjene raspoloženja, anksioznosti, nemira i poremećaja sna. Pošto je rizik od pojave apstinencijskih simptoma veći pri naglom prekidu terapije, preporučuje se postepeno smanjenje doze.

Lijek LEXILIUM sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije:

Benzodiazepini uzrokuju aditivni učinak pri istovremenom uzimanju sa alkoholom ili drugim depresorima CNS-a što može smanjiti sposobnost upravljanja motornim vozilima ili mašinama. Ne preporučuje se uzimati istovremeno sa alkoholom.

Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni sa drugim depresorima CNS-a.

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

Potrebna je posebna opreznost pri istovremenoj primjeni sa lijekovima koji djeluju depresorno na respiratornu funkciju poput opioida (analgetici, antitusici, zamjenska terapija kod liječenja ovisnosti o opioidima), osobito kod starijih pacijenata.

Opioidi

- Istovremena primjena sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima kao što je lijek LEXILIUM i opioida može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću zbog aditivnog depresornog efekta na CNS. Dozu i trajanje istovremene primjene treba ograničiti (pogledati dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije:

Moguće su farmakokinetičke interakcije kada se bromazepam primjenjuje istovremeno sa lijekovima koji inhibiraju hepatski enzim CYP3A4 povećavajući plazmatske koncentracije bromazepama. Stoga je nuzan oprez pri istovremenoj primjeni sa 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 produžavaju 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 sa 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 dobijanja djeteta sa oralnim rascjepom nakon majčine izloženosti benzodiazepinima manji od 2/1000 u poredjenju sa očekivanom stopom za takve malformacije od približno 1/1000 u opšoj populaciji.

Liječenje benzodiazepinima u visokim dozama, tokom 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 kod novorođenčeta kao što su hipotonija, poteškoće sisanja zbog kojih dijete slabije dobija na težini (tzv. sindrom mlohavog novorođenčeta *floppy infant syndrome*). Ovi znakovi su reverzibilni ali mogu trajati od 1 do 3 nedelje, ovisno o poluvijeku. Pri višim dozama kod novorođenčeta se mogu pojaviti respiratorna depresija ili apneja te hipotermija. Štaviše, 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 tokom 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

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

4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama)

Sedacija, amnezija, poremećaj koncentracije i mišićnih funkcija mogu nepovoljno uticati na vožnju automobila ili rukovanje mašinama. Ako nastupi skraćenje trajanja sna, može se pojaviti gubitak pažnje (vidjeti dio 4.5). Taj je učinak izraženiji ako je pacijent konzumirao alkohol.

4.8. Neželjena dejstva

U nastavku su navedena neželjena dejstva zabilježene tokom liječenja bromazepamom. Neželjena dejstva su razvrstana prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema. Unutar svakog organskog sistema neželjena dejstva su razvrstana po učestalosti koja je definisana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka)

Organski sistem prema MedDRA-i	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sistema	

Nepoznato	Preosjetljivost, anafilaktički šok, angioedem
Psihijatrijski poremećaji	
Nepoznato	Konfuzno stanje*, emocionalni poremećaj*, poremećaji libida, ovisnost o lijeku**, zloupotreba 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 nervnog sistema	
Nepoznato	Somnolencija*, glavobolja*, omaglica*, smanjena budnost*, ataksija*
Poremećaji oka	
Nepoznato	Diplopija*
Srčani poremećaji	
Nepoznato	Srčana slabost uključujući srčani zastoj
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Nepoznato	Respiratorna depresija
Gastrointestinalni poremećaji	
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 sistema i vezivnog tkiva	
Nepoznato	Mišićna slabost*
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Nepoznato	Urinarna retencija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Nepoznato	Umor*
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Nepoznato	Padovi, prelomi***

* Ova pojava se pojavljuje predominantno na početku terapije i obično nestaje sa ponavljanom primjenom

** Pogledati dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

*** Rizik od pada i preloma je povećan kod onih koji istovremeno uzimaju sedative (uključujući i alkoholne napitke) i starijih

**** Manji porast enzima jetre (AST, ALT, LDH, alkalna fosfataza) i bilirubina može se pojaviti naročito kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Benzodiazepini često uzrokuju omamljenost, ataksiju, dizatriju i nistagmus. Predoziranje 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, naročito kod starijih pacijenata. Učinci benzodiazepina na depresiju disanja su ozbiljniji kod pacijenata sa respiratornom bolešću.

Benzodiazepini pojačavaju učinke drugih lijekova sa depresornim učinkom na CNS, uključujući alkohol.

Liječenje

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

Daljnju apsorpciju potrebno je spriječiti primjenom odgovarajućih metoda, npr. primjenom aktivnog uglja unutar 1 - 2 sata od ingestije. U slučaju primjene aktivnog uglja potrebno je zaštititi disajne puteve intubacijom kod pacijenata sa poremećajem svijesti. U slučaju istovremene ingestije i drugih lijekova, može se razmotriti ispiranje želuca, iako ovo nije rutinska mjera liječenja.

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

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Anksiolitici, derivati benzodiazepina

Oznaka Anatomske terapijske klasifikacije (ATC): N05BA08

Bromazepam je anksiolitik iz grupe benzodiazepina. Pored naglašenog anksiolitičkog, pokazuje i hipnotičko, miorelaksantno i antikonvulzivno djelovanje. Mehanizam djelovanja povezuje se s povećanom aktivnošću gama-aminobuterne kiseline (GABA), glavnog inhibitornog 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 sistem.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

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%.

Raspodjela

Prosječno, 70% se vezuje za proteine plazme sa volumenom distribucije od 50l. Ravnotežne koncentracije u plazmi se postižu nakon pet do devet dana terapije.

Biotransformacija

Bromazepam se metabolizuje u jetri. Kvantitativno najzastupljeniji metaboliti su 3-hidroksi bromazepam i 2-(2-amino-5-bromo-3-hidroksibenzoil) piridin. Metabolizuje se oko 58 - 77% unesene doze. Metaboliti bromazepama ne utiču bitnije na dejstvo lijeka.

Izlučivanje

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, ali kod starijih osoba je i duži.

Farmakokinetika kod posebne grupe pacijenata

Poluvrijeme eliminacije bromazepama može biti produženo kod starijih pacijenata (pogledati dio 4.2).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost

Studije na pacovima nisu dokazale kancerogena dejstva bromazepama.

Mutagenost

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 opšte reproduktivne osobine pacova.

Teratogenost

Porast fetalnog mortaliteta, porast mrtvorodenih i smanjenje stope preživljavanja štenadi zabilježeni su pri davanju bromazepama skotnim ženka pacova.

U studijama embriotoksičnosti/teratogenosti nije zabilježen teratogeni efekat pri dozama do 125 mg/kg dnevno.

Pri oralnom doziranju bromazepama u dozama do 50 mg/kg dnevno skotnim ženka zečeva, zabilježeno je smanjenje tjelesne mase ženki i fetusa.

Hronična toksičnost

Nikakve nepravilnosti nisu zabilježene u dugoročnim studijama toksičnosti osim uvećanja jetre.

Histopatološkim pregledom je otkrivena centrolobularna hepatocelularna hipertrofija, za koju se smatra da je posljedica inhibicije enzima pod dejstvom bromazepama.

Neželjena dejstva zabilježena nakon visokih doza su blaga do umjerena sedacija, ataksija, izolovane kratke konvulzije, povremeni porast alkalne fosfataze u serumu i porast SGPT (ALT) u odnosu na granične vrijednosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

LEXILIUM 1,5 mg tablete

Laktoza, monohidrat;

Celuloza, mikrokristalna;

Talk;
Magnezijum-stearat.

LEXILIUM 3 mg tablete
Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna;
Talk;
Magnezijum-stearat.
Boja eritrozina, crvena (E127).

LEXILIUM 6 mg tablete
Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna;
Talk;
Magnezijum-stearat.
Boja indigotin (E132)
Gvožđe-oksidi, žuti (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

Pet (5) godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister, koji sadrži 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 30 tableta (3 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.
Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Administrativno sjedište
ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka
ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Δ LEXILIUM, tableta, 30 x 1,5 mg:

Δ LEXILIUM, tableta, 30 x 3 mg:

Δ LEXILIUM, tableta, 30 x 6 mg:

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

10.06.2024. g.