

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bromox, 3 mg, kapsułki, twarde

Bromox, 6 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 3 mg lub 6 mg bromazepamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

*3 mg:* Każda kapsułka twarda zawiera 128 mg laktozy jednowodnej, czerwień koszenilową (E 124) i żółcień pomarańczową (E 110).

*6 mg:* Każda kapsułka twarda zawiera 125 mg laktozy jednowodnej i czerwień koszenilową (E 124).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

*3 mg:* Pomarańczowo-czerwona kapsułka, twarda o rozmiarze 4, zawierająca biały lub żółtawy proszek.

*6 mg:* Szaro-różowa kapsułka, twarda o rozmiarze 4, zawierająca biały lub żółtawy proszek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Bromazepam wskazany jest w leczeniu:

- stanów lękowych;
- leczeniu wspomagającym objawów lęku, towarzyszących zaburzeniom psychicznym, takim jak zmiany nastroju lub schizofrenia.

Benzodiazepiny są wskazane do stosowania tylko wtedy, gdy zaburzenie jest ciężkie, uniemożliwia lub skrajnie utrudnia funkcjonowanie pacjenta lub naraża go na silny lęk.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy. Całkowity czas leczenia nie powinien być dłuższy niż 8 - 12 tygodni, wliczając w to okres stopniowego odstawiania produktu leczniczego.

Podane dawkowanie należy traktować jako ogólne wytyczne i dobierać dawkę indywidualnie dla danego pacjenta. Ambulatoryjne leczenie pacjentów należy rozpoczynać od podawania małych dawek, dawki należy stopniowo zwiększać do optymalnej wielkości. Pacjent powinien zgłaszać się do lekarza regularnie, w celu oceny konieczności dalszego podawania produktu leczniczego, szczególnie w sytuacjach, w których nie obserwuje się objawów choroby.

W niektórych przypadkach leczenie może trwać dłużej, pod warunkiem przeprowadzenia specjalistycznej oceny stanu pacjenta.

### Dawkowanie

#### *Dorośli*

Należy stosować najmniejszą dawkę, zapewniającą kontrolę objawów.

Optymalne dawkowanie i częstość podawania produktu leczniczego Bromox należy ustalać na podstawie indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie, nasilenia objawów i wywiadu, dotyczącego wcześniejszego stosowania leków psychotropowych.

Zwykle stosowane dawki dla pacjentów leczonych ambulatoryjnie wynoszą od 1,5 mg do 3 mg do trzech razy na dobę (4,5 mg – 9 mg na dobę).

W szczególnych przypadkach, u pacjentów hospitalizowanych, można zastosować dawki od 6 mg do 12 mg dwa lub trzy razy na dobę.

Dawkę leku należy zmniejszać stopniowo. Pacjenci stosujący benzodiazepiny przez dłuższy czas mogą wymagać dłuższego okresu zmniejszania dawki. Może być wskazana pomoc specjalisty.

#### *Osoby w podeszłym wieku lub osłabione*

Pacjenci w podeszłym wieku wymagają mniejszych dawek ze względu na indywidualne różnice we wrażliwości na produkt leczniczy i w jego farmakokinetyce; dawka nie powinna być większa niż połowa dawki zwykle zalecanej (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek wymagają mniejszych dawek ze względu na indywidualne różnice we wrażliwości na produkt leczniczy i w jego farmakokinetyce.

U osób w podeszłym wieku i (lub) pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek zaleca się regularną kontrolę i zakończenie leczenia tak szybko, jak jest to możliwe.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania produktu Bromox u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;

Nie wolno stosować bromazepamu u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową, ciężką niewydolnością wątroby (benzodiazepiny nie są wskazane do leczenia pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ze względu na ryzyko wystąpienia encefalopatii), z miastenią oraz zespołem bezdechu sennego.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Niepamięć*

Benzodiazepiny mogą wywoływać niepamięć następczą. Stan ten występuje najczęściej kilka godzin po przyjęciu produktu i dlatego w celu zmniejszenia ryzyka pacjenci powinni upewnić się, że będą mogli pozwolić sobie na niezakłócony sen, trwający kilka godzin. Efekt amnestyczny może wiązać się z nietypowym zachowaniem (patrz także punkt 4.8).

### *Reakcje psychiczne i paradoksalne*

Podczas stosowania benzodiazepin mogą wystąpić reakcje takie jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, wybuchy złości, koszmary sennie, omamy, psychozy, nietypowe zachowania i inne niepożądane skutki dotyczące zachowania. Jeśli takie objawy wystąpią, produkt leczniczy należy odstawić.

Wyżej wymienione objawy mogą z większym prawdopodobieństwem wystąpić u dzieci i u osób w podeszłym wieku.

### *Czas trwania leczenia*

Czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz punkt 4.2) i nie powinien być dłuższy niż 8 - 12 tygodni, wliczając w to okres stopniowego odstawiania produktu leczniczego. Wydłużenie czasu leczenia poza taki okres wymaga ponownej oceny stanu pacjenta.

Na początku leczenia należy poinformować pacjenta, że czas trwania leczenia będzie ograniczony, oraz dokładnie wyjaśnić mu zasady stopniowego zmniejszania dawki produktu leczniczego. Ponadto, ważne jest, aby pacjent był świadomy możliwości wystąpienia zjawiska „z odbicia” w trakcie odstawiania produktu leczniczego, co zminimalizuje niepokój, jeśli takie objawy u niego wystąpią.

Gdy stosowane są benzodiazepiny o długim czasie działania, ważne jest, aby przestrzec przed ich zamianą na benzodiazepiny o krótkim czasie działania, gdyż mogą wówczas rozwinąć się objawy odstawienne.

### *Jednoczesne stosowanie alkoholu/produktów leczniczych hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego*

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Bromox z alkoholem i (lub) produktami leczniczymi hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego. Jednoczesne ich stosowanie może nasilić działanie kliniczne produktu Bromox, w tym spowodować znaczną sedację, nagłe zahamowanie czynności układu oddechowego i (lub) układu krążenia (patrz punkt 4.5).

Należy regularnie nadzorować stan pacjenta na początku leczenia w celu dobrania minimalnej skutecznej dawki i (lub) ustalenia częstości podawania produktu leczniczego oraz aby zapobiec przedawkowaniu, wynikającemu z kumulacji produktu leczniczego.

### Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem z opioidami

Jednoczesne stosowanie bromazepamu z opioidami może powodować uspokojenie polekowe, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Ze względu na te zagrożenia, jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobne leki, takie jak bromazepam, z opioidami należy zarezerwować dla pacjentów, u których nie jest możliwe zastosowanie alternatywnych metod leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu bromazepamu jednocześnie z opioidami, należy zastosować najmniejszą, skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz również ogólne zalecenia dotyczące dawkowania w punkcie 4.2).

Należy monitorować pacjentów czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe depresji oddechowej oraz uspokojenia polekowego. W związku z tym, zdecydowanie zaleca się, by poinformować pacjentów i ich opiekunów, aby byli świadomi tych objawów (patrz punkt 4.5).

### *Tolerancja*

W przypadku wielokrotnego podawania benzodiazepin przez kilka tygodni może dojść do zmniejszenia ich skuteczności.

### *Szczególne grupy pacjentów*

Benzodiazepin nie należy podawać dzieciom bez starannej oceny zasadności ich stosowania; czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy.

U osób w podeszłym wieku należy stosować mniejszą dawkę (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie”).

Mniejszą dawkę produktu leczniczego zaleca się także u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową, ze względu na ryzyko depresji ośrodka oddechowego.

Benzodiazepiny nie są wskazane w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, gdyż mogą wywołać encefalopatię.

Nie zaleca się stosowania benzodiazepin jako produktów leczniczych pierwszego rzutu w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych.

Benzodiazepin nie należy stosować jako monoterapii w leczeniu pacjentów z depresją oraz stanami lękowymi z depresją (mogą u nich występować większe tendencje samobójcze). Dlatego bromazepam należy stosować ostrożnie, z zachowaniem ograniczenia ilości przepisywanego produktu leczniczego u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zaburzeń depresyjnych lub z tendencjami samobójczymi.

Benzodiazepiny należy stosować z wyjątkową ostrożnością u pacjentów nadużywających w przeszłości alkoholu lub leków (patrz punkt 4.5).

#### *Uzależnienie od produktu leczniczego*

Stosowanie benzodiazepin może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego i psychicznego od tych produktów leczniczych. Ryzyko uzależnienia zwiększa się wraz z dawką oraz czasem trwania leczenia; jest ono także wyższe u pacjentów nadużywających alkoholu lub leków w wywiadzie.

Gdy rozwinie się uzależnienie fizyczne, nagłemu odstawieniu leczenia towarzyszyć będą objawy odstawiennicze. Mogą one obejmować bóle głowy, biegunkę, bóle mięśni, nasilony lęk, napięcie, niepokój, dezorientację i drażliwość. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: nieprawidłowy odbiór otaczającej rzeczywistości (derealizacja), depersonalizacja, nadwrażliwość na dźwięki, uczucie drętwienia i mrowienia kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny, omamy lub napady padaczkowe.

Po odstawianiu produktu leczniczego może wystąpić bezsenność i niepokój „z odbicia”: przemijający zespół, w którym objawy będące przyczyną zastosowania bromazepamu nawracają w nasilonej postaci. Mogą także wystąpić inne reakcje, w tym zmiany nastroju, lęk lub zaburzenia snu oraz niepokój, zwłaszcza ruchowy. Ponieważ ryzyko wystąpienia zespołu abstynencyjnego/zespołu „z odbicia” jest większe w przypadku nagłego przerwania leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Interakcje farmakodynamiczne

#### *Opioidy*

Szczególnej ostrożności należy zachować podczas stosowania z lekami hamującymi czynność ośrodka oddechowego, takimi jak opioidy (leki przeciwbólowe, leki przeciwkaszlowe, leczenie zastępcze), zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

W przypadku jednoczesnego stosowania leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobne leki, takie jak bromazepam, z opioidami zwiększa ryzyko wystąpienia uspokojenia polekowego, depresji oddechowej, śpiączki oraz zgonu, ze względu na addytywne działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Należy stosować najmniejszą, skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz punkt 4.4).

W przypadku opioidowych przeciwbólowych produktów leczniczych może także wystąpić stan euforii prowadzący do zwiększenia ryzyka uzależnienia psychicznego.

*Alkohol lub inne produkty lecznicze hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego*  
Benzodiazepiny dają efekt addytywny przy jednoczesnym stosowaniu z alkoholem lub innymi produktami leczniczymi hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego.

W czasie leczenia produktem Bromox nie należy pić alkoholu.

Bromazepam należy stosować ostrożnie przy skojarzonym przyjmowaniu innych produktów leczniczych hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego. Nasilenie hamującego wpływu na OUN może wystąpić przy jednoczesnym stosowaniu z przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi (neuroleptykami), lekami przeciwłękowymi/uspokajającymi, niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwdrgawkowymi oraz lekami przeciwhistaminowymi o działaniu uspokajającym, blokującymi receptor  $H_1$ .

Ostrzeżenie dotyczące przedawkowania innych środków hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego, w tym alkoholu (patrz punkt 4.9).

#### Interakcje farmakokinetyczne

Interakcje farmakokinetyczne mogą wystąpić przy jednoczesnym stosowaniu bromazepamu i produktów leczniczych hamujących aktywność enzymu CYP3A4 w wątrobie, co skutkuje zwiększeniem stężenia bromazepamu w osoczu. W mniejszym stopniu dotyczy to również benzodiazepin, które są metabolizowane są tylko drogą koniugacji.

Należy zachować ostrożność i rozważyć istotne zmniejszenia dawki przy jednoczesnym podawaniu bromazepamu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (na przykład azolowymi produktami leczniczymi przeciwgrzybicznymi, inhibitorami proteazy lub niektórymi makrolidami).

Jednoczesne podawanie cymetydyny, znanego inhibitora wielu izoenzymów układu enzymatycznego cytochromu P450 (konkretnie CYP3A3/4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C18 i CYP2D6) może przedłużać okres półtrwania bromazepamu z powodu znaczącego zmniejszenia klirensu o 50%.

Jednoczesne podawanie propranololu przedłuża okres półtrwania bromazepamu o 20% i powoduje nieistotne zwiększenie klirensu bromazepamu.

Jednoczesne podawanie fluwoksaminy, inhibitora CYP1A2 powoduje znaczący wzrost narażenia na bromazepam (2,4-krotne zwiększenie AUC) i wydłużenie okresu półtrwania (1,9-krotnie).

W dawkach terapeutycznych bromazepam nie indukuje enzymów utleniających w wątrobie.

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Choć nie ma specyficznych danych klinicznych dotyczących bromazepamu, duża ilość danych pochodzących z badań kohortowych wskazuje, że ekspozycja na benzodiazepiny w pierwszym trymestrze ciąży nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem istotnych wad wrodzonych. Jednakże niektóre wczesne badania epidemiologiczne typu „case-control” wykazały zwiększone ryzyko rozszczepu w obrębie jamy ustnej. Dane wskazują, że ryzyko urodzenia się dziecka z taką wadą po ekspozycji matki na benzodiazepinę jest mniejsze niż 2/1000; dla porównania oczekiwany wskaźnik takich wad w populacji ogólnej jest na poziomie 1/1000.

Stosowanie benzodiazepin w dużych dawkach w drugim i (lub) trzecim trymestrze ciąży powodowało zmniejszenie aktywności ruchowej płodu oraz zmienność rytmu serca płodu.

Bromazepam podawany ze wskazań medycznych w ostatnim okresie ciąży, nawet w małych dawkach, może powodować wystąpienie tzw. zespołu wiotkiego dziecka, który objawia się wiotkością osiową oraz problemami z ssaniem, które powodują słabe przybieranie na wadze. Objawy te są przemijające, ale mogą utrzymywać się od 1 do 3 tygodni, odpowiednio do okresu półtrwania produktu leczniczego. Przy stosowaniu produktu leczniczego w wysokich dawkach, u noworodka może wystąpić depresja oddechowa lub bezdech oraz hipotermia. Ponadto obserwowano objawy odstawienne u noworodka, wyrażające się nadmierną pobudliwością, niepokojem i drżeniem, nawet gdy nie stwierdzano zespołu wiotkiego dziecka.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje bromazepam można stosować w okresie ciąży wyłącznie pod warunkiem ścisłego przestrzegania wskazań terapeutycznych i dawkowania.

Jeśli produkt leczniczy został przepisany kobiecie w okresie rozrodczym należy ją ostrzec, że powinna skontaktować się z lekarzem w sprawie przerwania przyjmowania produktu leczniczego, jeśli zamierza zajść w ciążę lub podejrzewa, że jest w ciąży.

Jeśli konieczne jest leczenie bromazepamem w ostatnim okresie ciąży, należy unikać podawania dużych dawek produktu leczniczego, a noworodka należy starannie monitorować pod kątem objawów odstawiennych i (lub) zespołu wiotkiego dziecka.

Badania na zwierzętach wykazały niewielki szkodliwy wpływ benzodiazepin na płód. W niektórych badaniach odnotowano późne zaburzenia w zachowaniu noworodków narażonych na diazepam *in utero*.

#### Karmienie piersią

Bromazepam przenika do mleka kobiecego, dlatego też kobiety karmiące piersią nie powinny stosować produktu leczniczego Bromox.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nadmierne uspokojenie polekowe, niepamięć, zaburzona koncentracja i zaburzenia czynności mięśni mogą niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. W przypadku niedoboru snu prawdopodobieństwo zmniejszenia czujności może wzrastać (patrz także punkt 4.5). Ten niekorzystny wpływ zwiększa się dodatkowo po wypiciu alkoholu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Produkt leczniczy Bromox, stosowany w dawkach terapeutycznych, jest dobrze tolerowany.

Podczas leczenia bromazepamem zgłaszano niżej wymienione działania niepożądane, które występowały z następującą częstością: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Nadwrażliwość, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Stan splątania*, zaburzenia emocjonalne*, zaburzenia libido, uzależnienie lekowe**, leko-/narkomania**, zespół odstawienny**

	<p>Depresja</p> <p>Reakcje paradoksalne jak niepokój, zwłaszcza ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, gniew, koszmary senne, omamy, psychoza, nietypowe zachowanie**</p> <p>Niepamięć następcza**, upośledzenie pamięci</p>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Senność*, bóle głowy*, zawroty głowy*, osłabiona czujność*, ataksja*
<b>Zaburzenia oka</b>	Podwójne widzenie*
<b>Zaburzenia serca</b>	Niewydolność serca, w tym zatrzymanie akcji serca
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Depresja oddechowa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Nudności*, wymioty*, zaparcie
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Wysypka, świąd, pokrzywka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Osłabienie siły mięśniowej*
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Zatrzymanie moczu
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Zmęczenie*
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	Upadki, złamania***

\* Działania te występują głównie na początku i zwykle ustępują w trakcie leczenia.

\*\* Patrz punkt 4.4 Ostrzeżenia i środki ostrożności

\*\*\* Ryzyko upadków i złamań zwiększa się u osób stosujących jednocześnie środki uspokajające (w tym napoje alkoholowe) oraz u osób w podeszłym wieku.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### *Objawy*

Do częstych objawów przedawkowania benzodiazepin należą: senność, zaburzenia koordynacji ruchów (ataksja), zaburzenia mowy oraz oczopląs. Przedawkowanie bromazepamu rzadko zagraża życiu, jeśli produkt leczniczy stosowany jest w monoterapii, ale może powodować niewyraźną mowę, zanik odruchów, bezdech, spadek ciśnienia, depresję krążeniowo-oddechową i śpiączkę. Śpiączka, jeśli wystąpi, trwa zwykle kilka godzin, ale może nawracać i pogłębiać się, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Objawy depresji oddechowej mają cięższy przebieg u osób ze współistniejącymi chorobami układu oddechowego.

Benzodiazepiny nasilają działanie innych środków hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego (także alkoholu).

### *Leczenie przedawkowania*

Należy obserwować czynności życiowe pacjenta i w razie potrzeby wdrożyć procedury podtrzymujące te czynności, według oceny stanu klinicznego pacjenta. Szczególnie należy zwrócić uwagę, czy pacjent wymaga objawowego leczenia zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego oraz ośrodkowego układu nerwowego.

Należy zapobiegać dalszemu wchłanianiu produktu leczniczego stosując odpowiednie metody, np. podanie w ciągu 1-2 godzin węgla aktywowanego. U chorych, u których występuje senność, w trakcie stosowania węgla aktywowanego, powinny zostać zabezpieczone drogi oddechowe. W przypadku zatruc mieszanym można rozważyć płukanie żołądka, nie jest to jednak rutynowe postępowanie.

W przypadku silnego zahamowania czynności ośrodka oddechowego w ośrodkowym układzie nerwowym można rozważyć podanie flumazenilu, który jest antagonistą receptora benzodiazepinowego. Należy jednak pamiętać, że flumazenil może być stosowany jedynie pod ścisłym nadzorem medycznym ze względu na krótki okres półtrwania (około 1 godziny) i możliwość nawrotu objawów przedawkowania. W przypadku równoczesnego podawania flumazenilu i produktów leczniczych obniżających próg drgawkowy (np. trójpierścieniowe przeciwdepresyjne produkty lecznicze) należy zachować szczególną ostrożność. Przed zastosowaniem flumazenilu należy zapoznać się z jego Charakterystyką Produktu Leczniczego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: anksjolityki, pochodne benzodiazepiny; kod ATC: N05 BA08.

Bromazepam jest związkiem pirydylobenzamidowym o właściwościach uspokajających.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym, bromazepam jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego i osiąga największe stężenie w osoczu w ciągu 2 godzin. Całkowita biodostępność niezmienionego bromazepamu po podaniu doustnym wynosi 60%.

Po podaniu dawek wielokrotnych stopień wchłaniania bromazepamu pozostaje stały; obserwuje się przewidywalne stężenia w stanie stacjonarnym, co potwierdza linearną kinetykę leku. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu około 5 - 9 dni. Przy podawaniu trzy razy na dobę, obserwuje się 3-4-krotnie większe stężenia w stanie stacjonarnym, niż po podaniu pojedynczej dawki.

#### Dystrybucja

Po wchłonięciu następuje szybka dystrybucja bromazepamu w organizmie. Przeciętnie 70% bromazepamu wiąże się z białkami osocza poprzez oddziaływanie hydrofobowe; ligandami wiążącymi są albumina i kwaśna  $\alpha$ 1-glikoproteina. Objętość dystrybucji wynosi ok. 50 litrów.

#### Metabolizm

Bromazepam jest intensywnie metabolizowany w wątrobie. Nie tworzą się żadne metabolity o okresie półtrwania dłuższym niż okres półtrwania leku wyjściowego. Ilościowo przeważają 2 metabolity: 3-hydroksybromazepam (mniej aktywny niż bromazepam) i 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroksybenzoilo)-pirydyna (nieaktywny).

Bromazepam jest metabolizowany, przynajmniej częściowo, z udziałem cytochromu P450 (CYP450). Nie ustalono jednak, które konkretnie izoenzymy CYP biorą udział w tym procesie. Obserwuje się jednak, że silny inhibitor CYP3A4 (itakonazol) i umiarkowany inhibitor CYP2C9 (flukonazol) nie



mają wpływu na farmakokinetykę bromazepamu, co wskazuje na to, że wspomniane izoenzymy nie odgrywają tu większej roli. Wyraźne interakcje z fluwoksaminą wskazują na współdziałanie CYP1A2 (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

#### Eliminacja

Okres półtrwania bromazepamu w fazie eliminacji wynosi około 20 godzin, a klirens wynosi około 40 ml/min.

Metabolizm jest główną drogą eliminacji leku. Ilość bromazepamu w niezmienionej postaci w moczu wynosi zaledwie 2%, a koniugatów glukoronidowych 3-hydroksybromazepamu i 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroksybenzoilo)-pirydyny - odpowiednio 27% i 40% przyjętej dawki leku.

#### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku może występować znacząco wyższe stężenie maksymalne, mniejsza objętość dystrybucji, zwiększenie wolnej frakcji osocza, niższy klirens, a tym samym przedłużony okres półtrwania. Wynika stąd, że ustalone stężenia bromazepamu dla określonej wielkości dawkowania będą średnio dwa razy wyższe u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Działanie rakotwórcze

Badania na szczurach, dotyczące rakotwórczości, nie dostarczyły żadnych dowodów na możliwe działanie rakotwórcze bromazepamu.

#### Działanie mutagenne

Bromazepam nie wykazywał działania genotoksycznego w testach *in vitro* i *in vivo*.

#### Zaburzenia płodności

Codziennie doustne podawanie bromazepamu nie miało żadnego wpływu na płodność i ogólną zdolności rozrodcze u szczurów.

#### Działanie teratogenne

Po podaniu bromazepamu ciężarnym samicom szczurów obserwowano zwiększenie śmiertelności płodów, zwiększenie częstości martwych urodzeń i zmniejszenie przeżywalności potomstwa. W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na zarodek lub płód/teratogenności nie stwierdzono działania teratogennego po zastosowaniu dawek do 125 mg/kg na dobę.

Po doustnym zastosowaniu dawek do 50 mg/kg na dobę u ciężarnych samic królików obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała u matki, zmniejszenie masy ciała płodów i zwiększenie częstości resorpcji zarodków.

#### Inne

##### Toksyczność przewlekła

W długotrwałych badaniach toksykologicznych nie obserwowano odchylenia od normy, z wyjątkiem zwiększenia masy wątroby. W badaniu histopatologicznym stwierdzono przerost hepatocytów w centralnej strefie zrazików wątrobowych, co uznano za wskaźnik indukcji enzymów przez bromazepam. Działania niepożądane obserwowane po podaniu dużych dawek to łagodna do umiarkowanej sedacja, ataksja, sporadyczne, krótkotrwałe napady drgawkowe, sporadyczne zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi i graniczne zwiększenie aktywności SGPT (AlAT).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Skład kapsułki

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Oślonka kapsułki

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Czerwień koszenilowa (E 124)  
Żółcień pomarańczowa (E 110) (*tylko 3 mg kapsulka*)  
Żelaza tlenek czarny (E 172) (*tylko 6 mg kapsulka*)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/Aluminium, w tekturowych pudełkach zawierających 20, 30 lub 50 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bromox, 3 mg : Pozwolenie nr 25162  
Bromox, 6 mg : Pozwolenie nr 25163

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

04.03.2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

29.08.2022