

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Becalen 1,5 mg tvrdé tobolky

Becalen 3 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Becalen 1,5 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1,5 mg bromazepamu.

Becalen 3 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 3 mg bromazepamu.

Pomocné látky se známým účinkem

Becalen 1,5 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 123 mg laktózy (jako monohydrát) a 0,0384 mg Ponceau 4R.

Becalen 3 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 121 mg laktózy (jako monohydrát) a 0,3171 mg Ponceau 4R (E 124) a 0,0625 mg oranžové žluti SY (E 110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Becalen 1,5 mg tvrdé tobolky: tvrdé tobolky s bílým tělem a růžovým víčkem, velikost č. 4, obsahující bílý nebo nažloutlý prášek.

Becalen 3 mg tvrdé tobolky: tvrdé tobolky s oranžovým tělem a červeným víčkem, velikost č. 4, obsahující bílý nebo nažloutlý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Becalen je indikován ke krátkodobé symptomatické léčbě těžké úzkosti u dospělých.

Benzodiazepiny jsou indikovány pouze k léčbě závažné poruchy, která omezuje aktivitu pacienta nebo ho vystavuje významné stresové situaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučené dávkování

Ambulantní léčba: Dávka pro dospělé je 1,5–3 mg až 3× denně.

Těžší pacienti, zvláště hospitalizovaní: Dávka pro dospělé je 6–12 mg 2–3× denně.

Uvedené dávky jsou obecnými doporučeními, a proto je třeba je individuálně upravit.

Léčba má být zahájena nízkou dávkou, poté postupně zvyšována, dokud není dosaženo optimálního účinku.

Délka léčby

Délka léčby má být co nejkratší. Stav pacienta je třeba pravidelně sledovat a potřeba pokračování má být pravidelně vyhodnocována, zejména v případě, že je pacient bez příznaků. Obecně celková délka léčby nemá přesáhnout 8-12 týdnů, včetně fáze postupného vysazování léků. V určitých případech může být nutné překročit maximální délku léčby, což však nemá být provedeno bez zvláštního odborného přehodnocení stavu pacienta.

Pacienta je třeba na začátku terapie řádně vyšetřit, aby byla dávka a frekvence podávání nastavena na co nejnížší hodnotu, a také aby se zabránilo předávkování v důsledku akumulace.

Abstinenční příznaky se mohou rozvinout, když je pacient převeden na jiný benzodiazepin s podstatně kratší dobou eliminace.

Ukončení léčby

Dávku je potřeba snižovat postupně, aby se předešlo abstinčním příznakům (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Becalen u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena.

Starší pacienti

Doporučené dávkování u starších pacientů je nižší vzhledem k individuálním rozdílům ve farmakokinetice a potenciálnímu zvýšení odpovědi na léčbu u těchto skupin pacientů (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje nižší dávka, u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je bromazepam kontraindikován (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje nižší dávka.

Pacienti s respirační insuficiencí

U pacientů s chronickou respirační insuficiencí se doporučuje nižší dávka kvůli riziku respirační deprese, při těžké respirační insuficienci je bromazepam kontraindikován (viz bod 4.3).

Způsob podání

Tvrdé tobolky je třeba spolknout a zapít vodou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, benzodiazepiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká respirační insuficience.
- Těžká porucha funkce jater.
- Myasthenia gravis.
- Syndrom spánkové apnoe.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Amnézie

Benzodiazepiny mohou vyvolat anterográdní amnézii. Tento stav se vyskytuje nejčastěji několik hodin po požití přípravku, a proto za účelem snížení tohoto rizika mají pacienti zajistit, aby mohli nepřetržitě spát několik hodin. Amnestické účinky mohou být spojeny s nevhodným chováním (viz bod 4.8).

Psychiatrické a paradoxní reakce

Je známo, že během užívání benzodiazepinů dochází k paradoxním reakcím, jako je neklid, agitovanost, úzkost, podrážděnost, agresivita, bludy, hněv, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování a další poruchy chování. Pokud k tomu dojde, užívání léčivého přípravku má být přerušeno.

Pravděpodobněji se vyskytují u dětí a starších osob.

Rebound insomnie a úzkosti

Po vysazení léčby se může objevit přechodný syndrom, kdy se příznaky, které vedly k léčbě benzodiazepinem, opakují v závažnější podobě. Mohou být doprovázeny dalšími reakcemi, jako jsou změny nálady, úzkost nebo poruchy spánku a neklid. Protože riziko vzniku příznaků z vysazení/rebound fenoménu je po náhlém přerušení léčby vyšší, doporučuje se dávkování postupně snižovat (viz bod 4.2).

Tolerance

Po opakovaném užívání po dobu několika týdnů může dojít k určité ztrátě účinnosti.

Závislost

Léčba benzodiazepiny může vést k rozvoji fyzické a psychické závislosti. Riziko závislosti se zvyšuje s dávkou a délkou léčby a je také významnější u pacientů s anamnézou zneužívání drog nebo alkoholu. Proto má být bromazepam u těchto pacientů používán s extrémní opatrností. Zneužívání bromazepamu bylo také častěji hlášeno u osob zneužívajících více drog.

Pokud jsou užívány dlouhodobě působící benzodiazepiny, je důležité varovat pacienta před přechodem na benzodiazepin s krátkým trváním účinku, protože se mohou vyvinout abstinenční příznaky.

Jakmile se rozvine fyzická závislost, může náhlé ukončení léčby doprovázet abstinenční příznaky, jako jsou bolest hlavy, průjem, bolest svalů, extrémní úzkost, napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost.

V závažných případech byly popsány následující příznaky: derealizace, depersonalizace, hyperakuze, necitlivost a brnění končetin, precitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty (viz bod 4.8).

Současné užívání alkoholu / léků tlumících CNS

Je třeba se vyvarovat současného užívání bromazepamu s alkoholem a/nebo látkami tlumícími CNS. Toto souběžné použití má potenciál zvýšit klinické účinky bromazepamu, včetně závažné sedace, klinicky významné respirační a/nebo kardiovaskulární deprese, které mohou mít za následek kóma nebo úmrtí (viz body 4.5 a 4.9).

Riziko plynoucí ze současného užívání s opioidy

Současné užívání přípravku Becalen a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Becalen), spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Becalen současně s opioidy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby (viz také obecné doporučení dávkování v bodě 4.2).

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Délka léčby

Délka léčby má být co nejkratší (viz bod 4.2) a nemá přesáhnout 8 až 12 týdnů, včetně období postupného snižování dávky. Prodloužení mimo tato období nemá probíhat bez přehodnocení situace. Pacienta je vhodné informovat již na začátku léčby o její omezené délce a přesně vysvětlit, jak bude dávka postupně snižována. Dále je nutné pacienta informovat o možnosti vzniku rebound fenoménu a tím minimalizovat jeho obavy, pokud se během ukončování léčby tyto příznaky vyskytnou.

Porucha funkce jater

Benzodiazepiny mohou přispět k rozvoji epizod jaterní encefalopatie u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). Zvláštní opatrnosti je třeba při podávání bromazepamu pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater.

Zvláštní populace

Starším pacientům má být podávána snížená dávka (viz bod 4.2).

Nižší dávky se také doporučují u pacientů s chronickou respirační insuficiencí kvůli souvisejícímu riziku respirační deprese.

Benzodiazepiny se nedoporučují k první linii léčby psychotických onemocnění.

Benzodiazepiny nemají být používány v monoterapii k léčbě deprese nebo úzkosti spojené s depresí (u těchto pacientů se mohou objevit sebevraždy).

Bromazepam má být používán s mimořádnou opatrností u pacientů s anamnézou alkoholismu nebo drogové závislosti (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Becalen 1,5 mg tvrdé tobolky obsahuje azobarvivo Ponceau 4R (E 124) a Becalen 3 mg tvrdé tobolky obsahuje azobarviva Ponceau 4R (E 124) a oranžovou žluť SY (E 110). Mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamická interakce

Benzodiazepiny mohou při současném podávání s alkoholem nebo jinými látkami tlumícími CNS vyvolat zesílené nežádoucí účinky, jako je sedace a kardiorespirační deprese. Současné užívání s alkoholem se nedoporučuje.

Bromazepam má být používán s opatrností při kombinaci s jinými látkami tlumícími CNS. V případech souběžného užívání s antipsychotiky (neuroleptiky), anxiolytiky/sedativy, některými antidepressivy, opioidy, antikonvulzivy, sedativními H1-antihistaminiky může dojít ke zvýšení centrálního depresivního účinku.

Zvláštní pozornost má být věnována přípravkům tlumícím respirační funkci, jako jsou opioidy (analgetika, antitusika, substituční léčba), zejména u starších pacientů.

Opioidy

Současné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Becalen), spolu s opioidy zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Farmakokinetická interakce

Existuje možnost, že přípravky, které inhibují určité klíčové oxidační jaterní enzymy, mohou zvýšit aktivitu benzodiazepinů.

Souběžné podávání cimetidinu, známého inhibitoru mnoha izoenzymů enzymatického systému cytochromu P450 (konkrétně CYP3A3/4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C18, CYP2D6), může prodloužit poločas eliminace bromazepamu podstatným snížením clearance přibližně o 50 %.

Kombinované podávání s fluvoxaminem, inhibitorem CYP1A2, má za následek významně zvýšenou expozici bromazepamu (AUC 2,4krát) a poločas eliminace (1,9krát). Farmakokinetické interakce mohou nastat při podávání bromazepamu spolu s přípravky, které inhibují jaterní enzym CYP3A4 zvýšením plazmatických hladin bromazepamu.

Souběžné podávání bromazepamu se silnými inhibitory CYP3A4 (například azolovými antimykotiky, inhibitory proteázy nebo některými makrolidy) má být prováděno s opatrností a má být zváženo podstatné snížení dávky. V případě opioidních analgetik může také dojít ke zvýšení euforie, což vede ke zvýšení lékové závislosti.

Bromazepam neovlivňoval metabolismus antipyrinu, což je zástupný ukazatel aktivity CYP1A2, CYP2B6, CYP2C a CYP3A. Kromě toho bromazepam neindukoval hlavní izoenzymy CYP450 *in vitro* na úrovni mRNA; také neaktivoval nukleární hormonální receptory. Proto není pravděpodobné, že by bromazepam způsoboval farmakokinetické lékové interakce založené na indukci CYP450.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ačkoli pro bromazepam nejsou k dispozici žádné specifické klinické údaje, velké množství údajů založených na kohortových studiích naznačuje, že expozice benzodiazepinům v prvním trimestru není spojena se zvýšením rizika závažné malformace. Nicméně z některých časných případových kontrolních epidemiologických studií vyplývá zvýšené riziko rozštěpů obličeje. Data naznačila, že riziko narození dítěte s rozštěpem obličeje po maternální expozici benzodiazepinu je menší než 2/1000 ve srovnání s očekávaným výskytem těchto defektů přibližně 1/1000 v obecné populaci.

Léčba vysokými dávkami benzodiazepinů během druhého a/nebo třetího trimestru těhotenství odhalila pokles aktivních pohybů plodu a variabilitu srdečního rytmu plodu. Pokud musí být léčba podána ze zdravotních důvodů v poslední části těhotenství, dokonce i při nízkých dávkách může být u novorozence pozorován „floppy infant syndrom“, jako je axiální hypotonie, potíže se sáním vedoucí ke špatnému zvyšování tělesné hmotnosti. Tyto příznaky jsou reverzibilní, ale mohou trvat 1 až 3 týdny v závislosti na poločas rozpadu přípravku. Při vysokých dávkách se může u novorozenců objevit respirační deprese nebo apnoe a hypotermie. Kromě toho mohou být novorozenecké abstinенční příznaky s hyperexcitabilitou, agitovaností a třesem pozorovány několik dní po narození, i když není pozorován „floppy infant syndrom“.

Vezmeme-li v úvahu tyto údaje, může být užívání bromazepamu během těhotenství zváženo, pokud jsou přísně dodržovány léčebné indikace a dávkování.

Pokud je v poslední fázi těhotenství nutná léčba bromazepamem, je třeba se vyvarovat vysokých dávek a u novorozence je nutné sledovat abstinенční příznaky a/nebo syndrom „floppy infant syndrom“.

Kojení

Protože bromazepam přechází do mateřského mléka, kojení se během léčby nedoporučuje.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku bromazepamu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sedace, amnézie, zhoršená koncentrace a zhoršená svalová funkce mohou nepříznivě ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při nedostatečné délce spánku může být vyšší pravděpodobnost poruch pozornosti (viz také bod 4.5). Tento účinek se zvyšuje, pokud pacient požil alkohol.

4.8 Nežádoucí účinky

Během léčby bromazepamem byly hlášeny následující nežádoucí účinky s následující frekvencí: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivita, anafylaktický šok, angioedém
Psychiatrické poruchy	Není známo	Zmatenost*, dezorientace, emoční poruchy a poruchy nálady*, poruchy libida, léková závislost**, zneužívání léků**, abstinенční syndrom**, deprese (použití benzodiazepinů může odhalit již existující depresi), paradoxní reakce, jako je neklid**, agitovanost**, hyperaktivita, úzkost, podrážděnost**, agresivita**, bludy**, hněv, noční můry**, abnormální sny, halucinace**, psychózy**,

		nevhodné chování**, anterográdní amnézie**, ztráta paměti
Poruchy nervového systému	Není známo	Somnolence*, bolest hlavy*, závratě*, snížená bdělost*, ataxie*
Poruchy oka	Není známo	Diplopie*
Srdeční poruchy	Není známo	Srdeční selhání včetně srdeční zástavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Respirační deprese
Gastrointestinální poruchy	Není známo	Nauzea*, zvracení*, zácpa
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Retence moči
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo	Vyrážka, pruritus, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Není známo	Svalová slabost*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	Únava*
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Není známo	Pády, fraktury***

* Tyto jevy se vyskytují převážně na začátku terapie a obvykle mizí při opakovaném podávání.

** Viz bod 4.4.

*** Riziko pádů a fraktur je zvýšeno u pacientů užívajících současně sedativa (včetně alkoholických nápojů) a u starších osob.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Benzodiazepiny běžně způsobují ospalost, ataxii, dysartrii a nystagmus. Předávkování bromazepamem je zřídka život ohrožující, pokud je přípravek užíván samostatně, ale může vést k nezřetelné řeči, areflexii, apnoe, hypotenzi, kardiorepirační depresi a kómatu. Pokud se kóma objeví, obvykle trvá několik hodin, ale může být delší a cyklické, zejména u starších pacientů. Respirační deprese způsobená benzodiazepiny bývá závažnější u pacientů s respiračním onemocněním. Benzodiazepiny zvyšují účinky jiných látek tlumících centrální nervový systém, včetně alkoholu.

Léčba

Monitorování vitální funkce pacienta a zahájení podpůrných opatření je indikováno na základě klinického stavu pacienta. Pacienti mohou vyžadovat symptomatickou léčbu zejména kvůli kardiorepiračním účinkům nebo účinkům na centrální nervový systém.

Další absorpci je třeba zabránit použitím vhodné metody, např. do 1-2 hodin léčbou aktivním uhlím. Pokud je použito aktivní uhlí, u utlumených pacientů je nezbytná ochrana dýchacích cest. V případě požití více léků může být zvažován výplach žaludku, ale není to rutinní opatření.

Pokud je deprese CNS závažná, zvažte použití flumazenilu, antagonisty benzodiazepinů. Jeho podání je možné pouze za pečlivého sledování pacienta. Má krátký poločas eliminace (asi hodinu), proto pacienti, kterým byl podáván flumazenil, budou vyžadovat sledování i poté, co jeho účinky odezní. Flumazenil se má používat s maximální opatrností u pacientů, kteří užívají přípravky snižující práh pro vznik epileptických záchvatů (např. tricyklická antidepresiva). Další informace o správném používání tohoto přípravku naleznete v jeho souhrnu údajů o přípravku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, anxiolytika, benzodiazepinové deriváty; ATC kód: N05BA08.

Bromazepam je silný psychotropní lék, který při podávání v nízkých dávkách působí selektivně na napětí a úzkost. Při podávání ve vyšších dávkách má sedativní a myorelaxační účinky.

Mechanismus účinku

Centrální působení benzodiazepinů je zprostředkováno zvýšením GABA_Aergní neurotransmise na inhibiční synapsi. V přítomnosti benzodiazepinů je afinita GABA receptoru k neurotransmiteru zvýšena pozitivní alosterickou modulací, což vede ke zvýšení účinku uvolněné GABA v toku chloridových iontů postsynaptické transmembrány.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bromazepam se rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu a dosahuje maximálních plazmatických koncentrací do 2 hodin po perorálním podání. Absolutní biologická dostupnost bromazepamu z tablety je 60 %.

Potrava může snižovat biologickou dostupnost bromazepamu, její klinický význam však nebyl stanoven.

Rovnovážných plazmatických koncentrací je dosaženo přibližně za 5 až 9 dní.

Po opakovaných perorálních dávkách 3 mg podávaných 3krát denně byla průměrná maximální koncentrace bromazepamu v ustáleném stavu 120 ng/ml, což je 3–4krát vyšší než koncentrace pozorovaná po jednorázové dávce 3 mg.

Během vícenásobného dávkování bromazepamu zůstává rozsah absorpce konstantní; jsou pozorovány předvídatelné koncentrace v ustáleném stavu a potvrzují lineární kinetiku léčiva.

Distribuce

Po absorpci je bromazepam rychle distribuován v těle. V průměru je 70 % bromazepamu vázáno hydrofobní interakcí na plazmatické proteiny; vazebnými partnery jsou albumin a α 1-kyselé glykoprotein. Distribuční objem se pohybuje kolem 50 l.

Biotransformace

Bromazepam je extenzivně metabolizován v játrech. Nevytváří se žádné metabolity s poločasem eliminace delším než poločas eliminace původního léčiva. Kvantitativně dominují 2 metabolity: 3-hydroxybromazepam (méně účinný než bromazepam) a 2-(2-amino-5-brom-3-hydroxybenzoyl)pyridin (neaktivní).

Bromazepam je metabolizován, alespoň částečně, prostřednictvím cytochromu P450 (CYP450). Specifické izoenzymy CYP však nebyly identifikovány. Nicméně pozorování, že silný inhibitor CYP3A4 (itakonazol) a středně silný inhibitor CYP2C9 (flukonazol) neměly žádný vliv na farmakokinetiku bromazepamu, naznačují, že tyto izoenzymy nejsou významně zahrnuty. Výrazná interakce s fluvoxaminem (viz bod 4.5) ukazuje na spoluúčast CYP1A2.

Eliminace

Bromazepam má poločas eliminace přibližně 20 hodin a eliminační clearance přibližně 40 ml/min. Metabolismus je klíčovou cestou eliminace přípravku. Vylučování intaktního bromazepamu močí činí pouze 2 % a glukuronidových konjugátů 3-hydroxybromazepamu a 2- (2-amino-5-brom-3-hydroxybenzoyl) pyridinu činí 27 %, resp. 40 % z podané dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Starší pacienti mohou mít výrazně vyšší vrcholové koncentrace, menší distribuční objem, zvýšenou volnou frakci v séru, nižší clearance, a tedy také prodloužený poločas eliminace. To naznačuje, že koncentrace bromazepamu v ustáleném stavu při jakémkoli dávkování budou v průměru téměř dvakrát vyšší u staršího subjektu ve srovnání s mladším jedincem (viz bod 4.2). Farmakologické účinky benzodiazepinů se zdají být vyšší u starších pacientů než u mladších pacientů, a to i při podobných plazmatických koncentracích benzodiazepinů, pravděpodobně kvůli změnám v interakcích mezi léčivý a receptory, postreceptorovými mechanismy a orgánovými funkcemi souvisejícími s věkem. U starších pacientů se doporučuje snížení dávky.

Porucha funkce ledvin

Nebyla provedena žádná formální farmakokinetická studie a nebyly shromážděny žádné populační farmakokinetické údaje u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje nižší dávka, u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je bromazepam kontraindikován (viz body 4.2 a 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

Studie kancerogenity provedené na potkanech neodhalily žádné důkazy o kancerogenním potenciálu bromazepamu.

Genotoxicita

Bromazepam nebyl genotoxický v testech *in vitro* a *in vivo*.

Zhoršení fertility

Denní perorální podávání bromazepamu nemělo žádný vliv na fertilitu a celkovou reprodukční výkonnost potkanů.

Toxicita pro reprodukci

Při podávání bromazepamu březím potkanům bylo pozorováno zvýšení úmrtnosti plodů, zvýšení počtu mrtvě narozených mláďat a snížení přežití mláďat. Ve studiích embryotoxicity/teratogenity nebyl zjištěn žádný teratogenní účinek až do dávky 125 mg/kg/den. Po perorálním podání až 50 mg/kg/den březím králíkům bylo pozorováno snížení přírůstku tělesné hmotnosti samice, snížení tělesné hmotnosti plodu a zvýšení výskytu resorpcí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Becalen 1,5 mg tvrdé tobolky – složení tobolky:

Víčko tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Ponceau 4R (E 124)

Tělo tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Becalen 3 mg tvrdé tobolky – složení tobolky:

Víčko tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Ponceau 4R (E 124)

Tělo tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Ponceau 4R (E 124)

Oranžová žlut' SY (E 110)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný bezbarvý PVC/Al blistr.

Velikost balení: 30 tvrdých tobolek

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

1,5 mg: 70/467/21-C

3 mg: č.: 70/468/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 5. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 5. 2024