

05. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Lexotan, tabletter**

1. **D.SP.NR.**

 3192

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Lexotan

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Bromazepam 3 mg

 Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

 Lexotan 3 mg indeholder lactosemonohydrat svarende til 89,7 mg vandfri lactose.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter

Lexotan 3 mg: blegrøde, let plettede runde tabletter, 8 mm i diameter, mærket med /3 på den ene side, med delekærv.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

 Angst- og urotilstande.

 Benzodiazepiner er kun indicerede, hvis sygdommen er alvorlig, invaliderende eller udsætter patienten for ekstremt ubehag.

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

*Standarddosering*

Ambulant behandling: 1,5-3 mg op til 3 gange daglig.

Svære tilfælde, fortrinsvis indlagte patienter: 6-12 mg 2-3 gange daglig.

Doseringen skal være individuel.

Ambulante patienter skal begynde med en lav dosis, som gradvis øges til det optimale niveau.

*Behandlingsvarighed*

Behandlingsvarigheden skal være så kort som mulig. Patienten skal kontrolleres regelmæssigt for at vurdere behovet for fortsat behandling, specielt hvis patienterne er symptomfri. Generelt bør behandlingen ikke vare længere end 8-12 uger, inklusiv en nedtrapningsperiode. I visse tilfælde kan længerevarende behandling blive nødvendig. I så fald skal patienten undersøges igen af særligt sagkyndige.

I begyndelsen af behandlingen skal patienterne kontrolleres regelmæssigt for at minimere dosis og/eller administrationshyppigheden samt for at forebygge overdosering pga. akkumulation.

*Dosering af specielle populationer*

**Børn**

Lexotan er normalt ikke indiceret til børn, men hvis lægen finder behandling med Lexotan nødvendig, skal dosis justeres i henhold til legemsvægten (ca. 0,1-0,3 mg/kg legemsvægt).

**Ældre**

Dosisnedsættelse til ældre (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

**Nedsat leverfunktion**

Patienter med svær nedsat leverfunktion skal ikke behandles med Lexotan (se pkt. 4.3). Patienter med let til moderat nedsat leverfunktion skal have den lavest mulige dosis (se pkt. 4.4).

* 1. **Kontraindikationer**

Bromazepam er kontraindiceret ved:

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne

anført i pkt. 6.1.

* Myasthenia gravis.
* Søvnapnø.
* Svær nedsat leverfunktion (benzodiazepiner kan udløse leverencefalopati).
* Svær respirationsdepression.
	1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Amnesi*

Benzodiazepiner kan i høje doser (6 mg) inducere anterograd amnesi. Risikoen for amnesi øges med stigende dosis. Tilstanden forekommer som oftest flere timer efter indtagelse af medicinen. For at reducere risikoen bør patienterne sikre sig, at de har mulighed for at sove uforstyrret i adskillige timer efter indtagelse af lægemidlet. Amnestisk virkning kan være forbundet med adfærdsforstyrrelser (se pkt. 4.8)

*Psykiatriske og ’paradokse’ reaktioner*

Paradokse reaktioner såsom rastløshed, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vrangforestillinger, raseri, mareridt, hallucinationer, psykoser, adfærdsforstyrrelser og andre adfærdsmæssige bivirkninger kan forekomme ved brug af benzodiazepiner. Forekommer dette skal lægemidlet seponeres. Paradokse reaktioner forekommer mere sandsynligt hos børn og ældre.

*Behandlingsvarighed*

Behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt (se pkt. 4.2) og bør ikke overstige 8-12 uger, inklusive nedtrapningsperiode. Behandling udover dette tidsrum bør ikke forekomme uden reevaluering af situationen.

Når behandlingen påbegyndes, skal patienten have at vide, at den bliver af begrænset varighed, og hvordan dosis vil blive gradvis nedtrappet. Det er desuden vigtigt at gøre patienten opmærksom på muligheden for, at der kan komme rebound-effekt under nedtrapningen af dosis. Dette kan minimere angsten over sådanne symptomer, hvis de skulle opstå under nedtrapningen.

*Samtidig anvendelse af alkohol/CNS-hæmmende midler*

Samtidig anvendelse af bromazepam og alkohol og/eller CNS-hæmmende midler skal undgås. Samtidig anvendelse af alkohol kan potentielt øge den kliniske virkning af bromazepam, muligvis inklusive alvorlig sedation, klinisk relevant respiratorisk og/eller kardiovaskulær hæmning, som kan resultere i koma eller død (se pkt. 4.5 og pkt. 4.9).

## Tolerance

Der kan muligvis udvikles tab af respons over for virkningen af benzodiazepiner efter gentagen anvendelse, over et par uger.

*Særlige patientgrupper*

Benzodiazepiner bør ikke anvendes til børn uden omhyggelig vurdering af behovet; behandlingsvarigheden skal være så kort som mulig.

Bromazepam bør anvendes med forsigtighed hos:

* Patienter med myasthenia gravis, pga. den allerede eksisterende muskelsvaghed.
* Patienter med kronisk respirationsinsufficiens pga. risikoen for respirationsdepression
(bør behandles med nedsat dosis, se pkt. 4.2).

Benzodiazepiner bør ikke anvendes til primær behandling af psykotiske sygdomme.

Benzodiazepiner må ikke anvendes alene til behandling af depressioner eller angst i forbindelse med en depression (det kan udløse selvmord hos sådanne patienter). Bromazepam bør derfor anvendes med forsigtighed, og den ordinerede mængde bør begrænses hos patienter med symptomer på depression eller selvmordstanker.

*Ældre*

Benzodiazepiners farmakologiske virkning ser ud til at være større hos ældre patienter end hos yngre patienter selv ved tilsvarende benzodiazepin-plasmakoncentrationer. Dette skyldes muligvis aldersrelaterede ændringer i lægemiddel-receptor interaktioner, post-receptor mekanismer og organfunktioner (se pkt. 4.2, pkt. 4.8 og pkt. 5.2). Det anbefales at anvende en nedsat dosis til patienter over 50 år.

*Nedsat leverfunktion*

Benzodiazepiner kan have en medvirkende rolle i udløsning af leverencefalopati hos patienter med svær nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Der skal udvises særlig forsigtighed, når Lexotan administreres til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

*Afhængighed og patienter med alkohol- eller medicinmisbrug i anamnesen*

Bromazepam bør anvendes med største forsigtighed hos patienter med alkohol- og/eller medicinmisbrug i anamnesen (se pkt. 4.5). Misbrug er oftere blevet indberettet hos stofmisbrugere af flere stoffer.

Anvendelse af benzodiazepiner og benzodiazepinlignende stoffer kan føre til fysisk og psykologisk afhængighed. Risikoen for afhængighed tiltager med stigende doser og længere behandlingsvarighed. Risikoen er også større hos prædisponerede patienter med alkohol- eller medicinmisbrug i anamnesen.

*Abstinenssymptomer*

Hvis der er udviklet fysisk afhængighed vil afslutningen af behandlingen ledsages af abstinenssymptomer. De kan omfatte hovedpine, diarre, muskelsmerter, ekstrem angst, spænding, rastløshed, konfusion og irritabilitet. I svære tilfælde kan der komme følgende symptomer: derealisation, depersonalisation, lydoverfølsomhed, følelsesløshed, prikken og stikken i ekstremiteterne, overfølsomhed for lys, støj og fysisk kontakt, hallucinationer eller krampeanfald (se pkt. 4.8).

Når der anvendes benzodiazepiner med lang virkningsvarighed, kan der opstå abstinenssymptomer, hvis der skiftes til et benzodiazepin med kortere virkningsvarighed.

*Rebound-insomni og -angst*

Efter ophør af behandlingen kan der komme rebound-insomnia og -angst, et forbigående syndrom, hvor de symptomer, som medførte behandling med bromazepam, kommer igen i forstærket form. Det kan ledsages af andre reaktioner, inklusive ændringer i stemningsleje, angst eller søvnforstyrrelser og rastløshed.

Da risikoen for abstinens- og reboundfænomener er større efter pludseligt ophør med behandlingen, anbefales det at nedsætte dosis gradvist.

Lexotan indeholder lactose, og bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Farmakodynamisk interaktion*

Bivirkninger, som sedation og kardio-respiratorisk depression, kan forstærkes, når bromazepam anvendes sammen med hvilke som helst CNS-hæmmende midler, herunder alkohol.
Patienter, der anvender bromazepam, skal undgå alkohol (se pkt. 4.4 og pkt. 4.9 vedrørende advarsel om andre CNS-hæmmende midler, herunder alkohol).

Bromazepam skal anvendes med forsigtighed i kombination med CNS-hæmmende midler. Den centrale hæmmende effekt kan også forstærkes ved samtidig anvendelse af antipsykotika (neuroleptika), anxiolytika/sedativa, nogle antidepressive midler, opioider, antikonvulsive midler såsom clonidin og sederende H1-antihistaminer.

Der bør udvises øget forsigtighed med lægemidler, der dæmper den respiratoriske funktion, så som opioider (analgetika, hostestillende midler og substitutiv behandling), især hos ældre.

Bromazepam kan også medføre forstærkning af opioiders euforiske effekt og dermed til en øgning af medicinafhængighed.

*Farmakokinetisk interaktion*

Når bromazepam administreres samtidig med præparater der hæmmer det hepatiske enzym CYP3A4, øges plasmaniveauet af bromazepam.

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af bromazepam og stærke CYP3A4 hæmmere (f.eks. azoler, antimykotika, proteasehæmmere og nogle makrolider (erythromycin)) og en betydelig dosisreduktion overvejes. Forstærkning af narkotiske analgetika kan medføre eufori og føre til øget psykisk afhængighed.

Lægemidler, som inhiberer lægemiddelmetaboliserende enzymer, såsom cimetidin (en multi CYP hæmmer), disulfiram, østrogener og muligvis også propranolol, øger med stor sandsynlighed aktiviteten af benzodiazepiner. Samtidig anvendelse af cimetidin, og muligvis også propranolol, kan forlænge halveringstiden af bromazepam ved at reducere clearance betydeligt (op til 50 % med cimetidin). Samtidig administration af fluvoxamin, en CYP1A2-hæmmer, resulterer i væsentligt øget bromazepam eksponering (2,4 gange stigning i AUC) og halveringstid (1,9 gange).

Bromazepam påvirkede ikke antipyrinmetabolismen, som er en surrogatmarkør for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C og CYP3A. Derudover inducerede bromazepam ikke væsentlige CYP450-isoenzymer in vitro på mRNA niveau. Bromazepam aktiverede heller ikke nukleære hormonreceptorer. Det er derfor usandsynligt at bromazepam vil forårsage farmakokinetiske interaktioner med andre lægemidler baseret på CYP450 induktion.

* 1. **Graviditet og amning**

Graviditet

Hvis bromazepam ordineres til en kvinde i den fertile alder, bør hun tilskyndes til at kontakte sin læge vedrørende ophør med behandlingen, hvis hun har mistanke om graviditet eller ønsker at blive gravid.

Bromazepam bør ikke anvendes under graviditet medmindre, der ikke er et sikkert alternativ.

På trods af, at der ikke er specifikke kliniske data tilgængelige for bromazepam, indikerer en stor mængde data baseret på kohortestudier, at eksponering for benzodiazepiner i første trimester ikke er forbundet med en øget risiko for alvorlig misdannelse. Dog har nogle tidlige case-control epidemiologiske undersøgelser fundet en øget risiko for læbe-gane-spalte. Data indikerede, at risikoen for at få et barn med læbe-gane-spalte efter brug af benzodiazepiner under graviditeten er mindre end 2/1000. Den forventede rate af sådanne defekter er til sammenligning 1/1000 i den generelle befolkning.

Brug af benzodiazepiner i høje doser i 2. og/eller 3. trimester af graviditeten, har vist nedsat føtale bevægelser samt ændring i den føtale hjerterytme.

Hvis præparatet på tvingende indikation anvendes i de sidste 3 måneder af graviditeten, selv ved lave doser, eller i høje doser omkring fødslen, kan der pga. stoffets farmakologi­ske virkning forventes virkninger hos den nyfødte, såsom ”floppy infant syndrom” inklusiv aksial hypotoni og problemer med at sutte, hvilket kan føre til problemer med at tage på i vægt. Disse symptomer er reversible, men kan vare op til 1-3 uger. Ved højere doser kan moderat åndedrætsbesvær eller apnø og hypotermi forekomme hos den nyfødte.

Herudover kan børn af mødre, der har indtaget benzodiazepiner (og benzodiazepin­lignende stoffer) under den sidste del af graviditeten, have udviklet fysisk afhængighed og kan have risiko for at udvikle abstinenssymptomer med irritabilitet, agitation og tremor efter fødslen. Dette kan forekomme et par dage efter fødslen – også hvis der ikke er observeret ”floppy infant syndrom”.

Hvis behandling med bromazepam er nødvendig i den sidste del af graviditeten, bør høje doser undgås og den nyfødte skal monitoreres for abstinenssymptomer samt ”floppy infant syndrom”.

Amning

Da benzodiazepiner og benzodiazepinlignende stoffer er fundet i brystmælk, bør bromazepam ikke anvendes i ammeperioden.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Bromazepam påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af bivirkninger (sedation, amnesi og nedsat muskelfunktion). Hvis søvnvarigheden påvirkes, øges risikoen for reduceret årvågenhed. Disse virkninger kan forstærkes af alkohol (se pkt. 4.5).

* 1. **Bivirkninger**

Den hyppigst forekommende bivirkning er døsighed, som forekommer hos 1-10 % af patienterne.

De følgende bivirkninger er rapporteret ved behandling med bromazepam:

|  |  |
| --- | --- |
| Systemorganklasser i henhold til MedDRA | Bivirkninger |
| ImmunsystemetIkke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Hypersensitivitet, anafylaktisk shock, angioødem. |
| Psykiske forstyrrelser Sjælden (>1/10.000 og <1/1000) | Paradokse reaktioner1 så som rastløshed, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vrangforestillinger, raseri, mareridt, hallucinationer, psykoser, adfærdsforstyrrelser, nervøsitet, angst, abnormale drømme, hyperaktivitet og andre adfærdsmæssige bivirkninger kan forekomme. Depression2.Forvirringstilstand3, desorientering3, emotionel forstyrrelse3 og humørsvinger3, ændring af libido, psykisk og fysisk afhængighed4.Anterograd amnesi5, hukommelsessvækkelse. |
| Nervesystemet Almindelig (>1/100 og <1/10)Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100) | Døsighed3.Ataksi3, hovedpine3, svimmelhed3, reduceret årvågenhed3. |
| ØjneSjælden (>1/10.000 og <1/1000) | Diplopi3. |
| HjerteIkke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Hjerteinsufficiens, inkl. hjertestop. |
| Luftveje, thorax og mediastinumIkke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Respirationsdepression. |
| Mave-tarmkanalen Sjælden (>1/10.000 og <1/1000) | Gastrointestinale symptomer så som kvalme3, opkastning3 og konstipation. |
| Hud og subkutane væv Sjælden (>1/10.000 og <1/1000) | Hudreaktioner så som udslæt, pruritus og urticaria. |
| Knogler, led, muskler og bindevævIkke almindelig (>1/1000 og <1/100)Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Muskelsvaghed3.Fald og frakturer6. |
| Nyrer og urinvejeIkke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Urinretention |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Sjælden (>1/10.000 og <1/1000) | Træthed3, abstinenssymptomer, reboundeffekt (se pkt. 4.4). |

1 Hvis disse paradokse reaktioner opstår, bør behandlingen med Lexotan seponeres. Disse bivirkninger forekommer oftere hos børn og ældre patienter end hos andre patienter.

2 Allerede eksisterende depression kan udløses under behandling med benzodiazepiner.

3 Disse fænomener forekommer hovedsageligt i begyndelsen af behandlingen og forsvinder som regel ved gentagen administration.

4 Kronisk anvendelse (selv i terapeutiske doser) kan føre til udvikling af fysisk og psykisk medicinafhængighed. Efter ophør af behandlingen kan der forekomme abstinens- eller reboundfænomen (se pkt. 4.4). Der er rapporteret om misbrug af benzodiazepiner.

5 Der kan forekomme anterograd amnesi efter terapeutiske doser. Risikoen tiltager med stigende doser. Amnesien kan ledsages af uhensigtsmæssig adfærd, se pkt. 4.4.

6 Risikoen for fald og dermed frakturer og andre faldtraumer er øget hos patienter, som samtidig anvender andre sedativa (herunder alkohol), samt hos ældre patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Symptomer:

Overdosering af benzodiazepiner manifesterer sig sædvanligvis ved omtågethed, døsighed, ataksi, dysartri, nystagmus, mental konfusion og træthed. Overdosering af Lexotan er sjældent livstruende, medmindre der er tale om kombination med andre CNS-deprimerende stoffer (inklusive alkohol), men kan medføre utydelig tale, arefleksi, apnø, hypotoni, hypotension, kardiorespiratorisk depression, koma og meget sjældent død. Hvis koma forekommer, varer det som regel i få timer, men kan særligt hos ældre patienter, være mere langvarig og cyklisk. Den respirationsdeprimerende virkning af benzodiazepiner er mere alvorlig hos patienter med respiratoriske sygdomme.

Benzodiazepiner øger virkningen af andre CNS-hæmmende midler, herunder alkohol.

Behandling:

Ved behandling af overdosering af alle lægemidler, skal der altid tænkes på muligheden for at der er indtaget flere stoffer.

Monitorer patientens vitale tegn og foretag yderligere kontrol afhængig af patientens kliniske tilstand. Patienten kan specielt have behov for symptomatisk behandling af kardiorespiratoriske virkninger eller virkninger på centralnervesystemet.

Efter overdosering af orale benzodiazepiner skal der påbegyndes behandling med aktivt kul for at mindske absorptionen. Det anbefales at påbegynde behandlingen inden for 4 timer, men helst inden for de første 1-2 timer efter indtagelse. Ved anvendelse af aktivt kul, skal der udvises særlig opmærksomhed over for hjertefunktionen og respirationen (det er nødvendigt med beskyttelse af luftvejene hos døsige patienter). Yderligere behandling bør være som klinisk indiceret eller efter anbefaling fra Giftlinjen.

Flumazenil kan være nyttig som antagonist i svære tilfælde.

Flumazenil bør administreres under tæt kontrol. Stoffet har en kort halveringstid (omkring 1 time). Patienter, der har fået flumazenil, skal derfor overvåges efter virkningen er aftaget. Flumazenil skal anvendes med stor forsigtighed til patienter, der behandles med lægemidler, der reducerer anfaldstærsklen (f.eks. tricykliske antidepressiva).

Flumazenil bør ikke anvendes til patienter med epilepsi, som har været i benzodiazepinbehandling. Hos sådanne patienter kan antagonismen udløse anfald. Se produktresumé for flumazenil for yderligere information om korrekt anvendelse af stoffet.

* 1. **Udlevering**

 A

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

 N 05 BA 08 – Anxiolytica, benzodiazepin-derivater

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 I lave doser reducerer bromazepam spænding og angst. I høje doser har bromazepam beroligende og muskelafslappende effekt.

Virkningsmekanisme

 Den centrale virkning af benzodiazepiner er gennem øget GABAnerg neurotransmission på inhibitoriske synapser. Ved tilstedeværelse af benzodiazepiner øges GABA-receptorernes affinitet for neurotransmittere gennem positiv allosterisk modulation. Dette resulterer i en øget virkning af frit GABA på den postsynaptiske transmembrane strøm af kloridioner.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

 Bromazepam absorberes hurtigt, og efter oral indtagelse opnås maksimal plasmakoncentration indenfor 2 timer.

 Den absolutte biotilgængelighed af bromazepam fra tabletten er 60%.

 Mad kan sænke biotilgængeligheden af bromazepam. Den kliniske betydning for dette er dog ikke blevet klarlagt. Under gentagende dosering af bromazepam forbliver absorptionen konstant, og forudsigelige *steady-state* koncentrationer er observeret og bekræfter lineær kinetik af lægemidlet. *Steady-state* plasmakoncentrationer opnås efter 5-9 dage. Efter gentagne orale doser med 3 mg tre gange daglig var maksimale *steady-state* plasmakoncentrationerne i gennemsnit 120 ng/ml, hvilket er 3-4 gange højere end efter en enkelt dosis på 3 mg.

 Fordeling

 Efter absorption fordeles bromazepam hurtigt i kroppen. Ca. 70 % af bromazepam er bundet vha. hydrofobe interaktioner til plasmaproteinerne albumin og α1-syre glykoprotein Fordelingsvolumenet er ca. 50 liter.

 Biotransformation

 Bromazepam metaboliseres i udstrakt grad i leveren. Der dannes ingen metabolitter med en længere halveringstid end bromazepam. Kvantitativt dominerer metabolitterne 3-hydroxy-bromazepam (mindre aktivt end bromazepam) og 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxy­benzoyl)pyridin (inaktivt).

 Bromazepam metaboliseres delvist af cytokrom P450 (CYP450). Dog er de specifikke CYP isozymer involveret ikke blevet identificeret. Observationer med en stærk CYP3A4-hæmmer (itraconazol) og en moderat CYP2C9-hæmmer (fluconazol) har ikke vist påvirkning af farmakokinetikken af bromazepam, hvilket tyder på, at disse isoenzymer ikke spiller en stor rolle i eliminationen. Den udtalte interaktion med fluvoxamin tyder på en co-involvering af CYP1A2 (se pkt. 4.5).

Elimination
Bromazepam har en halveringstid på ca. 20 timer og en clearance på ca. 40 ml/min.

 Biotransformation er den mest betydende eliminationsvej for bromazepam. Urinekskretionen af intakt bromazepam er kun 2 % og glucuronidkonjugaterne af 3-hydroxy-bromazepam og 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxy­benzoyl)pyridin er hhv. 27 % og 40 % af den administrerede dosis.

 Farmakokinetik i forskellige populationer

 *Ældre*

 Ældre kan have signifikant højere peak koncentrationer, et mindre fordelingsvolumen, øget andel af frit stof i serum, lavere clearance og derfor også længere halveringstid. Dette indikerer at *steady-state* koncentrationerne af bromazepam, uanset doseringsfrekvens, i gennemsnit er næsten dobbelt så høje hos ældre, sammenlignet med yngre personer.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført formelle farmakokinetiske undersøgelser eller indsamlet farmakokinestiske populationsdata hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

 Der er ikke udført formelle farmakokinetiske undersøgelser eller indsamlet farmakokinestiske populationsdata hos patienter med nedsat leverfunktion.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

 Carcinogenitet

 Undersøgelser udført på rotter har ikke givet mistanke om, at bromazepam er carcinogent.

 Mutagenitet

Bromazepam var ikke genotoksisk i *in-vitro* og *in-vivo* test.

 Nedsat fertilitet

Daglig oral administration af bromazepam havde ingen virkning på fertiliteten og den generelle reproduktive funktion hos rotter.

 Teratogenicitet

 Når bromazepam blev givet til drægtige rotter, blev der observeret en øget føtal dødelighed, en stigning i frekvensen af dødfødsler og et fald i antallet af unger der overlevede. I studier for embryotoksicitet/teratogenicitet blev der ikke set nogen teratogen virkning med doser op til 125 mg/kg/dag.

 Efter oral administration af doser op til 50 mg/kg/dag til drægtige kaniner blev der observeret en reduktion i den maternelle vægtøgning, en reduktion i den føtale vægt og en stigning i incidensen af resorptioner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

* 1. **Hjælpestoffer**

Cellulose, mikrokrystallinsk; lactosemonohydrat; magnesiumstearat; talcum. Tabletterne på 3 mg indeholder farvestoffet rød jernoxid (E172).

* 1. **Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

 3 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Ingen.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Blister (PVC/aluminium eller PVC/PVDC/aluminium).

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

 Ziegelhof 24

 17489 Greifswald

 Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 Tabletter 3 mg: 6517

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 27. november 1975

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 05. marts 2024