

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Normoc®
Wirkstoff: Bromazepam

**2. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

1,4-Benzodiazepinderivat, Tranquilizer

3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile

1 Tablette enthält 6 mg Bromazepam

3.3 Sonstige Bestandteile

Croscarmellose-Natrium, Chinolingelb, Indigocarmin, Gelatine, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid, Stearinpalmitsäure, Talkum

4. Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen. Die Anwendung von Normoc® bei behandlungsbedürftigen Schlafstörungen, die durch Angst, Spannung und Erregung bedingt sind, ist nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig tagsüber die Wirkungen von Normoc® erwünscht sind.

Hinweis:

Nicht alle Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder durch eine Therapie der Grundkrankheit beeinflusst werden.

5. Gegenanzeigen

Normoc® darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Bromazepam,
- Drogen-, Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeit,
- akuter Vergiftung mit Alkohol, Schlaf- oder Schmerzmitteln sowie Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium),
- Myasthenia gravis.

Normoc® darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- spinalen und zerebellaren Ataxien
- schweren Leberschäden (z. B. cholestatischem Ikterus)
- Schlafapnoe-Syndromen
- schwerer chronischer Atmungsinsuffizienz (obstruktiven Atemwegserkrankungen).

Über die Anwendung von Normoc® bei Kindern und Jugendlichen liegt kein Erkenntnismaterial vor.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Normoc® sollte in der Schwangerschaft nicht verordnet werden. Unter einer Therapie mit Normoc® sollte nicht gestillt werden (s. a. Punkt 13 und 14).

Anwendung bei Risikogruppen:

Siehe unter Dosierung (Punkt 10).

6. Nebenwirkungen

Mit folgenden Nebenwirkungen ist sehr häufig ($\geq 10\%$) zu rechnen:

Müdigkeit, Schläfrigkeit, Mattigkeit, verlängerte Reaktionszeit, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Niedergeschlagenheit, anterograde Amnesie. Bei der Anwendung als Schlafmittel muß mit Überhangeffekten und Tagessedierung gerechnet werden.

Gelegentlich ($>0,1\%$ – $<1\%$) kommt es zu Muskelschwäche, Ataxien, Somnolenz, leichter Übelkeit, Diarrhoe, Schwindelgefühl, Blutdruckabfall, Mundtrockenheit, Appetitsteigerung, Zu- oder Abnahme des sexuellen Verlangens. Bei Patienten mit Atemwegsobstruktionen und mit Hirnschädigungen kann eine Atemdepression auftreten.

Sehr selten ($<0,01\%$) können sich Hautreaktionen (Exantheme) und andere allergische Reaktionen entwickeln.

Durch sorgfältige und individuelle Einstellung der Tagesdosen lassen sich diese Nebenwirkungen vermeiden. Die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen ist bei älteren Patienten größer; bei diesen ist wegen der muskelrelaxierenden Wirkung Vorsicht (Sturzgefahr) angezeigt.

Weiterhin besteht die Möglichkeit des Auftretens „paradoxe“ Reaktionen, wie erhöhte Aggressivität, akute Erregungszustände, Angst, Suicidalität, vermehrte Muskelspasmen, Ein- und Durchschlafstörungen sowie von Halluzinationen. Beim Auftreten derartiger Reaktionen sollte die Behandlung mit Normoc® beendet werden.

Bei Patienten mit durch Angstzuständen überlagerten Depressionen kann es unter der Behandlung mit Benzodiazepinen, auch wenn diese nicht primär zur Anxiolyse eingesetzt werden, nach Reduzierung der Angst zu einem so starken Hervortreten der depressiven Symptomatik kommen, daß suizidale Tendenzen erkennbar werden, so daß entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen sind.

Insbesondere bei hohen Dosen und Langzeitbehandlung können reversible Störungen wie verlangsamtes oder undeutliches Sprechen (Artikulationsstörungen), Bewegungs- und Gangunsicherheit und Sehstörungen (Doppelbilder, Nystagmus) auftreten.

Durch plötzliches Absetzen der Therapie nach längerer täglicher Anwendung von Normoc® können Schlafstörungen und vermehrtes Träumen auftreten. Angst, Spannungszustände sowie Erregung und innere Unruhe können sich verstärkt wieder einstellen. Die Symptomatik kann sich in Zittern und Schwitzen äußern und bis zu bedrohlichen körperlichen und seelischen Reaktionen, wie Krampfanfällen, symptomatischen Psychosen (z. B. Entzugsdelir) steigern.

Bromazepam besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen ist die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung gegeben. Dies gilt nicht nur für die mißbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich.

Hinweis:

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktions-

vermögen so weit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten ganz, zumindest jedoch während der ersten Tage der Behandlung unterbleiben. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral wirksamer Arzneimittel (z. B. Neuroleptika, Tranquilizer, Antidepressiva, Hypnotika, Analgetika, Anästhetika, Antihistaminika) kann es zu einer wechselseitigen Verstärkung der Wirkungen kommen. Dies gilt insbesondere auch für gleichzeitigen Alkoholgenuß, durch den die Wirkungen von Bromazepam in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt werden können.

Die Wirkungen von Muskelrelaxantien können verstärkt werden.

Bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln stehen, wie z. B. zentral wirksame Antihypertonika, Beta-Rezeptorenblocker, herzirksame Glykoside, Methylxanthine sowie Antikonzeptiva, sind Art und Umfang von Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Cimetidin oder Omeprazol können Veränderungen der Wirkungsstärke von Normoc® nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte der behandelnde Arzt vor Beginn der Behandlung mit Normoc® abklären, ob entsprechende Dauerbehandlungen bestehen. In solchen Fällen ist, insbesondere zu Beginn der Behandlung, besondere Vorsicht geboten.

Aufgrund langsamer Ausscheidung von Bromazepam aus dem Körper muß auch nach dem Beenden der Therapie mit Normoc® noch mit möglichen Wechselwirkungen gerechnet werden.

8. Warnhinweise

Keine

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung und die Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, das Indikationsgebiet und die Schwere der Erkrankung angepaßt werden. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

Ambulante Behandlung:

In der Regel sollte die Behandlung mit 1/2 Tbl. Normoc® (entspr. 3 mg Bromazepam) abends, etwa 1 Stunde vor dem Schlafengehen, begonnen werden.

Die Dosis kann auf 1 Tbl. Normoc® (entspr. 6 mg Bromazepam) gesteigert werden.

Im allgemeinen hält die Wirkung nach abendlicher Einnahme von Normoc® bis zum nächsten Abend an, so daß tagsüber zusätzliche Einnahmen nicht notwendig sind. In seltenen Fällen können jedoch zusätzliche Einnahmen von 1/4 oder 1/2 Tabletten Normoc® (entsprechend 1,5 oder 3 mg Bromazepam), in Einzelfällen bis zu 2 Tabletten Normoc® (entsprechend 12 Bromazepam) am Tage erfolgen. Höhere Dosierungen sind nur in seltenen Fällen notwendig (z. B. psychiatrische und neurologische Erkrankungen) und erfolgen in der Regel im Krankenhaus.

Stationäre Behandlung:

Bei schweren Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen ist eine Dosissteigerung schrittweise bis auf 3 x 1 Tablette Normoc® (entspr. 18 mg Bromazepam) täglich möglich.

Zu Beginn der Therapie sollte der behandelnde Arzt die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrollieren, um evtl. relative Überdosierungen möglichst schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für ältere und geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Ateminsuffizienz sowie eingeschränkter Leberfunktion. Weiterhin sollten den Patienten unter Berücksichtigung der spezifischen Lebenssituationen (z. B. Berufstätigkeit) genaue Verhaltensanweisungen für den Alltag gegeben werden.

Besondere Dosierungshinweise

Ältere oder geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atmungsschwäche sowie gestörter Leber- oder Nierenfunktion erhalten in der Regel die Hälfte der oben angegebenen Tagesdosierung, d. h. anfangs 1/4 Tablette Normoc® zur Nacht (entspr. 1,5 mg Bromazepam) bis maximal 1 Tablette (entspr. 6 mg Bromazepam).

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Bei der Anwendung als Hypnotikum sollte die Einnahme nicht auf vollen Magen erfolgen, da sonst der schlaffördernde Effekt verzögert wird und — abhängig von der Schlafdauer — mit erhöhter Nebenwirkungsgefahr am nächsten Morgen zu rechnen ist.

Die Dauer der Anwendung muß individuell bestimmt werden.

Bei akuten Krankheitsbildern sollte die Anwendung von Normoc® auf Einzelgaben oder wenige Tage beschränkt werden.

Bei chronischen Zustandsbildern richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Nach zweiwöchiger täglicher Einnahme sollte vom Arzt durch eine schrittweise Verringerung der Dosis geklärt werden, ob eine Behandlung mit Normoc® weiterhin angezeigt ist. Jedoch sollte die Behandlungsdauer von 4 Wochen nicht überschritten werden. Zu beachten ist, daß nach längerdauernder Behandlung (länger als 1 Woche) und nach plötzlichem Absetzen des Arzneimittels zunächst Schlafstörungen bzw. Angst- und Spannungszustände, innere Unruhe und Erregung vorübergehend verstärkt wieder auftreten können. Die Beendigung der Behand-

lung sollte aus diesem Grund durch langsame Verringerung der Dosis erfolgen.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Grundsätzlich sollte immer an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation, beispielsweise bei Einnahme mehrerer Arzneimittel in suizidaler Absicht, gedacht werden.

a) Symptome einer Überdosierung: Symptome einer leichten Intoxikation sind Benommenheit, Müdigkeit, ataktische Erscheinungen, Hypotonie, Sehstörungen, bei höheren Dosen Tiefschlaf bis zur Bewußtlosigkeit, Atemdepression, Kreislaufkollaps (Intensivüberwachung!).

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung: Patienten mit leichteren Intoxikationserscheinungen unter Kontrolle ausschlafen lassen. Bei oraler Aufnahme größerer Mengen frühzeitige Magenspülung bzw. induziertes Erbrechen.

Bei Hypotonie können periphere Kreislaufmittel vom Noradrenalin-Typ und Volumensubstitution eingesetzt werden. Bei Ateminsuffizienz, die auch durch periphere Muskelrelaxierung bedingt sein kann, assistierte Beatmung. Morphinantagonisten sind kontraindiziert. Häm- und Peritonealdialyse können, wenn Mischintoxikationen nicht auszuschließen sind, sinnvoll sein. Über den Effekt der Hämo-perfusion über Aktivkohle liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Bromazepam ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepine mit spannungs-, erregungs- und angstdämpfenden und den Muskeltonus dämpfenden Wirkungen sowie schwachen sedierenden, hypnotischen Effekten. Darüber hinaus zeigt Bromazepam antikonvulsive Eigenschaften.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität wurden an verschiedenen Tierarten untersucht. Dabei lag die LD₅₀ bei oraler Applikation je nach Tierart zwischen 160 mg/kg KG (Hund) und 3050 mg/kg KG (Ratte).

b) Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratte und Hund ergaben keine Hinweise auf toxische Effekte.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor. Aus in-vitro- und in-vivo-Tests ergeben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential von Bromazepam.

d) Reproduktionstoxikologie

Untersuchungen über eine Plazentapassage von Bromazepam liegen nicht vor. Die Proteinbindung von Bromazepam im Plasma ist wesentlich geringer als die anderer Ben-

zodiazepine, so daß davon ausgegangen werden kann, daß ein hoher Anteil von Bromazepam in der Lage ist, die Plazenta zu passieren.

Das Mißbildungsrisiko beim Menschen bei Einnahme therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft scheint gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten ergaben. Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierung und Vergiftung liegen vor (s. a. Punkt 14.).

Ergebnisse tierexperimenteller Studien:

Bromazepam war nach rektaler Applikation beim Kaninchen in Dosen von 1, 10 und 40 mg/kg KG und bei der Ratte in Dosen von 1, 10 und 30 mg/kg KG nicht teratogen. Beim Kaninchen war nach rektalen Dosen von 10 und 40 mg/kg KG die Mortalität der Jungtiere erhöht. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen von Langzeit Benzodiazepin exponierten Muttertieren.

13.3 Pharmakokinetik

Nach oraler Applikation wird Bromazepam schnell und zu einem Anteil von etwa 85 % resorbiert.

Maximale Plasmakonzentrationen werden etwa 1 Stunde nach der Applikation erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt 70 %. Das Verteilungsvolumen beträgt zwischen 0,6–9 kg, die Clearance etwa 60 ml/min.

Bromazepam wird überwiegend hepatisch metabolisiert. Aktive Metaboliten in klinisch relevantem Ausmaß entstehen nicht. Die beiden Hauptmetaboliten 3-Hydroxybromazepam und 2-Amino-5-brom-benzoyl-pyridin werden in konjugierter Form hauptsächlich renal ausgeschieden. Die unveränderte Substanz ist zu ca. 2 % im Urin nachweisbar.

Die Eliminationshalbwertszeiten für Bromazepam und seine Metaboliten ergeben nahezu identische Werte von etwa 15–28 Stunden. Im Alter kann die Halbwertszeit verlängert sein.

14. Sonstige Hinweise

Bei mehrwöchiger täglicher Anwendung von Normoc® besteht die Gefahr einer psychischen und physischen Abhängigkeitsentwicklung. Eine fortgesetzte Anwendung sollte nur bei zwingender Indikation nach sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens gegen das Risiko von Gewöhnung und Abhängigkeit erfolgen.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Benzodiazepine sollten während der gesamten Schwangerschaft nur in Ausnahmefällen bei zwingender Indikation angewendet werden, das trifft im besonderen für Normoc® wegen seiner im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen niedrigen Proteinbindung zu.

Das Mißbildungsrisiko bei Einnahme therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft scheint gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko

für Gaumenspalten ergaben. Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierung und Vergiftungen liegen vor. Bei Einnahme von Benzodiazepinen in der Schwangerschaft in hohen Dosen oder über einen längeren Zeitraum kann es durch Gewöhnung und Abhängigkeit zu postnatalen Entzugerscheinungen beim Kind (Hyperaktivität, Erregbarkeit, Hypotonie, schwacher Saugreflex etc.) kommen. Eine Anwendung zum Geburtstermin kann zum Auftreten des „Floppy-Infant-Syndrom“ führen. Untersuchungen zum Übergang von Bromazepam in die Muttermilch liegen nicht vor, es kann jedoch davon ausgegangen werden, daß Benzodiazepine aufgrund ihrer Lipophilität in die Muttermilch sezerniert werden. Da nicht bekannt ist, ob über die Muttermilch aufgenommenes Bromazepam im Säugling pharmakologisch wirksame Konzentrationen erreicht, sollte unter einer Bromazepam-Therapie nicht gestillt werden. Der behandelnde Arzt sollte Patientinnen im gebärfähigen Alter auffordern, eine während der Behandlung mit Normoc® eintretende Schwangerschaft sofort mitzuteilen und im gegebenen Fall über eine Weiterführung bzw. einen Abbruch der Behandlung nach den oben genannten Kriterien entscheiden.

Hinweise für den Arzt

Benzodiazepine stellen einen Fortschritt in der Arzneitherapie von schweren Angstzuständen und den meisten medikamentös zu behandelnden Schlafstörungen dar. Neben der Prämedikation und der Sedierung bei schweren somatischen Erkrankungen (z. B. Herzinfarkt) sind sie kurzfristig (4 bis 6 Wochen) bei ausgeprägten Angstzuständen, die durch ein ärztliches Gespräch nicht zu beheben sind, indiziert. Sie sind ggf. auch indiziert bei Einleitung einer antidepressiven Therapie sowie bei schweren reaktiven Ausnahmezuständen unter situativen Belastungen. Über das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer langfristigen Benzodiazepin-Medikation (über 2 Monate) bei Patienten mit behandlungsbedürftigen chronischen Angstzuständen liegen bislang keine wissenschaftlich allgemein anerkannten Erkenntnisse vor.

Risiken sind: Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens (z. B. Verkehrsgefährdung), paradoxe Reaktionen, Kumulationsneigung bestimmter Stoffe, insbesondere bei älteren Menschen. Neuerdings geben Mißbrauch und Abhängigkeit auch bei niedriger Dosierung Anlaß zur Besorgnis. Benzodiazepine werden nach derzeitigen Erkenntnissen nicht primär zu häufig, sondern zu lange Zeit verordnet. Deshalb sind die Ärzte aufgerufen, folgende Richtlinien, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden, zu beachten:

1. Sorgfältige Indikationsstellung!
2. Bei Patienten mit einer Abhängigkeitsanamnese ist besondere Vorsicht geboten. In der Regel keine Verschreibung.
3. In der Regel kleinste Packungseinheit verordnen.

4. In möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung verordnen; Dosis möglichst schon in der ersten Behandlungswoche reduzieren bzw. Dosierungsintervall vergrößern.
5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung (sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“)! Schon ganz normale Dosen können zur Abhängigkeit führen.
6. Nach langfristiger Anwendung schrittweise Dosisreduktion, um Entzugssymptome, wie zum Beispiel Unruhe, Angst, Schlafstörungen, Delir oder Krampfanfälle, zu vermeiden. Auch leichte Entzugssymptome können zu erneuter Einnahme führen.
7. Beachtung der Informationen des pharmazeutischen Unternehmers und der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
8. Aufklärung des Patienten, daß Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
9. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesgesundheitsamt zur Kenntnis bringen.
10. Benzodiazepin-Verordnungen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgestellt werden.

15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Normoc® beträgt 5 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

OP zu 10 Tabletten

N 1

OP zu 20 Tabletten

N 2

OP zu 50 Tabletten

N 3

AP zu 500 (10 x 50) Tabletten

18. Stand der Information

Mai 2006

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Merckle Recordati GmbH
 Eberhard-Finckh-Str. 55
 89075 Ulm
 Tel.-Nr. 0731 / 7047-0 (Zentrale)
 Fax-Nr. 0731 / 7047-298

24-Stunden-Telefondienst für Notfälle:
 (0731) 440 11

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin