

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Bromazepam AL 6
Bromazepam 6 mg pro Tablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 6 mg Bromazepam.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
1 Tablette enthält 253,1 mg Lactose-Monohydrat und 0,71 mg Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Tablette
Weiße, oblonge Tablette mit drei doppel-seitigen Teilkerven.
Die Tablette kann in 4 gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen.
Der Einsatz von Bromazepam AL als Schlafmittel ist nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig eine Tranquillisation am Tage erforderlich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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-mal ½ Tablette (entsprechend 3 mg Bromazepam) abends, etwa 1 Stunde vor dem Schlafengehen, begonnen werden.
Die Dosis kann auf 1 Tablette (entsprechend 6 mg Bromazepam) gesteigert werden.

Im Allgemeinen hält die Wirkung nach abendlicher Einnahme von Bromazepam AL bis zum nächsten Abend an, sodass tagsüber zusätzliche Einnahmen nicht notwendig sind. Sollten bei dieser Dosierung die gewünschten Wirkungen nicht erzielt werden können, kann die Tagesdosis vom Arzt auf bis zu 1¼ oder 1½ Tabletten (entsprechend 7,5 oder 9 mg Bromazepam), in Einzelfällen auf bis zu 2 Tabletten (entsprechend 12 mg Bromazepam) gesteigert werden. Diese Tagesdosen werden in der Regel auf mehrere Einzeldosen verteilt, gegebenenfalls mit einer größeren Dosis zur Nacht. 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-mal 1 Tablette (entsprechend 18 mg Bromazepam) täglich möglich.

Besondere Patientengruppen

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 ¼ Tablette zur Nacht (entsprechend 1,5 mg Bromazepam) bis maximal 1 Tablette (entsprechend max. 6 mg Bromazepam) (siehe Abschnitt 4.4).

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 Bromazepam AL auf Einzeldosen 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 Bromazepam AL weiterhin angezeigt ist. Jedoch sollte die Behandlungsdauer, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 8–12 Wochen nicht überschreiten.

Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.

Zu beachten ist, dass nach länger dauernder 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 Behandlung sollte aus diesem Grund durch langsame Verringerung der Dosis erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Abhängigkeitsanamnese (z.B. Drogen-, Alkohol- und Medikamentenabhängigkeit),
- Akute Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- sowie Psychopharmakaintoxikation (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium),
- Myasthenia gravis,
- schwere Ateminsuffizienz,
- Schlafapnoe-Syndrom,
- schwere Leberinsuffizienz (Benzodiazepine sind zur Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht indiziert, denn sie können eine Enzephalopathie verursachen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bromazepam AL darf nur unter besonderer Vorsicht angewandt werden bei spinalen und zerebellaren Ataxien.

Nicht alle Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände bedürfen einer medikamentösen Therapie. Sie sind häufig Folgeerscheinungen körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder durch eine gezielte Behandlung der Grundkrankheit beeinflusst werden.

Patienten sollten bei Behandlungsbeginn regelmäßig überwacht werden, um die Dosis und/oder die Einnahmehäufigkeit so gering wie möglich einzustellen.

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

Kinder und Jugendliche

Über die Anwendung von Bromazepam AL bei Kindern und Jugendlichen liegt kein Erkenntnismaterial vor. Benzodiazepine, wie z.B. Bromazepam, sollten Kindern und Jugendlichen nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden. Falls die Behandlung durchgeführt wird, sollte sie so kurz wie möglich gehalten werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.

Ältere Patienten sollten eine reduzierte Dosis erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Risikopatienten

Benzodiazepine werden nicht zur primären Behandlung von Psychosen empfohlen.

Benzodiazepine sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewendet werden. Unter Umständen kann die depressive Symptomatik verstärkt werden, wenn keine geeignete Behandlung der Grunderkrankung mit Antidepressiva erfolgt (bei diesen Patienten besteht eine erhöhte Suizidgefahr). Deswegen sollte Bromazepam bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer depressiven Erkrankung oder Selbstmordtendenzen vorsichtig angewendet und nur in begrenzten Mengen verschrieben werden.

Bei älteren und geschwächten Patienten sowie Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion ist – wie allgemein üblich – Vorsicht geboten und gegebenenfalls die Dosierung zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Eine niedrigere Dosis wird auch für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz aufgrund des Risikos einer Atemdepression empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen dürfen nicht mit Benzodiazepinen behandelt werden, da bei ihnen die Gefahr einer Enzephalopathie besteht (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Aufnahme von Alkohol/Anwendung ZNS-dämpfender Substanzen

Bromazepam AL sollten nicht gleichzeitig mit Alkohol und/oder Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das zentrale Nervensystem eingenommen werden. Die gleichzeitige Einnahme kann die Wirkungen von Bromazepam AL verstärken und möglicherweise zu tiefer Sedierung und klinisch relevanter Herz-Kreislauf- und/oder Atemdepression führen (siehe Abschnitt 4.5).

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden:

Die gleichzeitige Anwendung von Bromazepam AL und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Bromazepam AL zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Bromazepam AL zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme von Benzodiazepinen über wenige Wochen kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

Abhängigkeitsentwicklung

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit führen. Dies gilt nicht nur für die missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern auch bereits für den therapeutischen Dosierungsbereich. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Auch bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, treten bei plötzlichem Abbruch der Behandlung Entzugssymptome auf (siehe unten).

Absetzerscheinungen/Entzugssymptome

Insbesondere beim Beenden einer längeren Behandlung kann es zu Entzugssymptomen kommen. Diese können sich in Schlafstörungen, vermehrtem Träumen, Kopfschmer-

zen, Diarrhö, Muskelschmerzen, extreme Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Schwitzen, Zittern, Stimmungswechsel, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Verwirrheitszustände, Depersonalisation, Derealisation, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Auch beim plötzlichen Beenden einer kürzeren Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Bromazepam AL führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände, Schlafstörungen und Unruhe möglich.

Da das Risiko von Entzugs- bzw. Absetz-Phänomenen nach plötzlichem Beenden der Therapie höher ist, wird empfohlen, die Behandlung durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 8–12 Wochen nicht überschreiten. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Es ist angebracht, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren und ihm die allmähliche Verringerung der Dosis genau zu erklären. Darüber hinaus ist es wichtig, dass dem Patienten die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewusst ist, wodurch die Angst vor solchen Symptomen – falls sie beim Absetzen des Medikaments auftreten sollten – verringert werden kann.

Wenn Benzodiazepine mit langer Wirkdauer angewendet werden, muss davor gewarnt werden, auf ein Benzodiazepin mit kürzerer Wirkdauer umzusteigen, da sich Entzugssymptome entwickeln können.

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass (meist einige Stunden) nach Medikamenteneinnahme unter Umständen Handlungen ausgeführt werden, an die sich der Patient später nicht erinnern kann.

Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosierung und kann durch eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer (7–8 Stunden) verringert werden. Eine Amnesie kann mit unangemessenem Verhalten verbunden sein (siehe auch Abschnitt 4.8).

Psychische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es zu psychischen sowie sogenannten „paradoxen“ Reaktionen kommen, wie z.B. Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Wahnvorstellungen, Wutausbrüche, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Auswirkungen auf das Verhalten kommen (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen sollte

die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Reaktionen ist bei Kindern und älteren Patienten höher.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Bromazepam AL nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Substanzen, die bestimmte Leberenzyme (Cytochrom P 450) hemmen, können die Wirkung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen verstärken.

Die gleichzeitige Einnahme von Bromazepam mit starken CYP3A4-Hemmern (wie z.B. Azol-Antimykotika, Proteaseinhibitoren oder einige Makrolide) sollte vorsichtig geschehen und eine erhebliche Dosisreduktion sollte in Betracht gezogen werden.

Die Kombination mit Narkoanalgetika kann außerdem zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu beschleunigter Abhängigkeitsentwicklung führen.

Die gleichzeitige Einnahme von Cimetidin kann die Eliminationshalbwertszeit von Bromazepam verlängern.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Omeprazol können Veränderungen der Wirkungsstärke von Bromazepam AL ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Bromazepam AL mit folgenden Arzneimitteln kann es zu gegenseitiger Verstärkung der sedierenden, respiratorischen und hämodynamischen Wirkungen kommen:

- Sedativa, Hypnotika, Narkoanalgetika, Anästhetika,
- Neuroleptika,
- Antiepileptika,
- Anxiolytika,
- sedierende Antihistaminika,
- Antidepressiva, Lithium-Präparate.

Dies gilt insbesondere auch für gleichzeitigen Alkoholgenuß, durch den die Wirkungen in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt werden können. Alkohol ist deshalb bei einer Behandlung mit Bromazepam AL zu meiden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).

Besondere Vorsicht ist bei Wirkstoffen angebracht, die die Atemfunktion einschränken, wie z.B. Opiode (Analgetika, Antitussiva, Substitutionstherapien), vor allem bei der Behandlung älterer Patienten.

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Bromazepam AL mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der

gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxanzien kann die relaxierende Wirkung verstärkt werden – insbesondere bei älteren Patienten und bei höherer Dosierung (Sturzgefahr!).

Bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln stehen, wie z.B. zentralwirksame Antihypertonika, Beta-Rezeptorenblocker, herzwirksame Glykoside, Methylxanthine sowie Kontrazeptiva, sind Art und Umfang von Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar. Daher sollte der behandelnde Arzt vor Beginn der Behandlung 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 Bromazepam AL noch mit möglichen Wechselwirkungen gerechnet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Für Bromazepam liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Eine Vielzahl von Daten, die auf Kohortenstudien basiert, deutet jedoch darauf hin, dass eine Benzodiazepin-Exposition im ersten Trimester nicht mit einem erhöhten Risiko einer schweren Fehlbildung einhergeht. Allerdings konnte in einigen frühen epidemiologischen Fall-Kontroll-Studien ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Gaumenspalten festgestellt werden. Die Daten wiesen darauf hin, dass das Risiko des Auftretens einer Gaumenspalte bei einem Säugling nach mütterlicher Benzodiazepin-Exposition weniger als 2/1.000 beträgt im Vergleich zur erwarteten Häufigkeit solcher Defekte von ungefähr 1/1.000 in der Allgemeinbevölkerung.

Unter einer Behandlung mit hoch dosierten Benzodiazepinen während des 2. und/oder 3. Trimesters der Schwangerschaft zeigte sich eine Abnahme der aktiven Bewegungen des Fetus und Schwankungen im fetalen Herzrhythmus.

Wenn eine medizinisch notwendige Behandlung im Spätstadium der Schwangerschaft erforderlich ist, kann auch bei niedrigen Dosen das Floppy-Infant-Syndrom mit Symptomen wie axiale Muskelhypotonie und Trinkschwäche auftreten und zu einer verringerten Gewichtszunahme führen. Diese Anzeichen sind reversibel, können aber abhängig von der Halbwertszeit des Arzneimittels 1 bis 3 Wochen andauern. Bei hohen Dosen können bei Neugeborenen Atemdepression oder -stillstand und Hypothermie auftreten. Außerdem können Neugeborene bis zu einigen Tagen nach der Geburt Entzugssymptome wie Übererregbarkeit, Agitiertheit und Tremor aufweisen, selbst wenn kein Floppy-Infant-Syndrom erkennbar ist.

Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen liegen vor.

Unter Beachtung dieser Daten kann die Anwendung von Bromazepam während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden, vorausgesetzt, die therapeutische Indikation und die Dosierung werden genau befolgt.

Wenn eine Behandlung mit Bromazepam im Spätstadium der Schwangerschaft zwingend erforderlich ist, sollten hohe Dosen vermieden und Entzugssymptome und/oder das floppy-infant-Syndrom bei Neugeborenen überwacht werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Falls Bromazepam AL einer Patientin im gebärfähigen Alter verschrieben wird, sollte diese darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht oder eine Schwangerschaft vermutet. Der behandelnde Arzt sollte im gegebenen Fall über eine Weiterführung bzw. einen Abbruch der Behandlung nach den oben genannten Kriterien entscheiden.

Stillzeit

Bromazepam geht in die Muttermilch über, deswegen sollte unter einer Bromazepam-Therapie nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sedierung, Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit und beeinträchtigte Muskelfunktion können sich nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Bei auftretendem Schlafmangel erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Aufmerksamkeit (siehe Abschnitt 4.4). Dies gilt in besonderem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Bromazepam AL sind häufig – abhängig von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten und der eingenommenen Dosis – unterschiedlich stark ausgeprägt und treten vor allem zu Beginn der Behandlung auf. Sie können durch sorgfältige und individuelle Einstellung der Tagesdosis oft vermindert oder vermieden werden bzw. verringern sich im Laufe der Therapie.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Folgende Nebenwirkungen können auftreten:

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: allergische Reaktionen.
Nicht bekannt: Anaphylaktischer Schock, Angioödem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Appetitsteigerung.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Niedergeschlagenheit, Verwirrheitszustände*.

Gelegentlich: Zu- oder Abnahme des sexuellen Verlangens.

Nicht bekannt: Halluzinationen (die Behandlung sollte in diesem Fall abgebrochen werden), emotionale Störungen*, Konzentrationsstörungen, verringerte Aufmerksamkeit*, Depressionen.

Bromazepam besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Die Anwendung kann selbst bei täglicher Einnahme therapeutischer Dosen über wenige Wochen zu physischer Abhängigkeit führen: Ein Absetzen der Therapie führt möglicherweise zu Entzugs- oder Rebound-Phänomenen (siehe unter Abschnitt 4.4: Absetzerscheinungen/Entzugssymptome).

Bei der Therapie mit Benzodiazepinen ist allgemein zu beachten, dass sich eine Entzugssymptomatik einstellen kann, wenn der Patient auf ein Benzodiazepin mit einer deutlich kürzeren Eliminationshalbwertszeit wechselt (siehe auch Abschnitt 5.2). Es kann sich eine psychische Abhängigkeit entwickeln. Über Missbrauch von Benzodiazepinen wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Bromazepam AL demaskiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden sogenannten „paradoxen Reaktionen“ wurden beobachtet:

Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Wahnvorstellungen, Wutausbrüche, Nervosität, Feindseligkeit, Angstzustände, Schlafstörungen, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und lebhaftere Träume, Angst, Suizidalität, vermehrte Muskelspasmen, Ein- und Durchschlafstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schläfrigkeit (Somnolenz)*, Benommenheit*, verlängerte Reaktionszeit, Kopfschmerzen*, anterograde Amnesie, Gedächtnisstörungen, Ataxie*, Schwindelgefühl. Bei der Anwendung als Hypnotikum muss mit Überhangeffekten und Tagesseidierung gerechnet werden.

Nicht bekannt: Insbesondere bei hohen Dosen und Langzeitbehandlung können reversible Störungen wie verlangsamtes oder undeutliches Sprechen (Artikulationsstörungen) auftreten.

Eine anterograde Amnesie kann bei einer Behandlung mit Benzodiazepinen in therapeutischen Dosierungen auftreten und ist für Bromazepam 6 mg dokumentiert. Das Risiko des Auftretens dieser Nebenwirkung steigt mit höheren Dosierungen. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Insbesondere bei hohen Dosen und Langzeitbehandlung können reversible Sehstörungen (Diplopie*, verschwommenes Sehen, Nystagmus) auftreten.

Herzkrankungen

Nicht bekannt: Herzversagen einschließlich Herzstillstand.

Gefäßbrkrankungen

Selten: Blutdruckabfall.

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums

Nicht bekannt: Atemdepression.

Die atemdepressive Wirkung kann bei Atemwegsobstruktion und bei vorbestehen- den Hirnschädigungen verstärkt in Erschei- nung treten oder wenn andere atemdepres- siv wirkende Medikamente gleichzeitig an- gewendet wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit*, Diarrhö.

Selten: Mundtrockenheit.

Nicht bekannt: Erbrechen*, Verstopfung.

Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes

Gelegentlich: entzündliche Hautreaktionen (Exantheme).

Nicht bekannt: Ausschlag (Rash), Pruritus, Urtikaria.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Muskelschwäche*.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Harnverhalt.

Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit, Erschöpfung* (Fatigue).

Nicht bekannt: Toleranzentwicklung bei län- gerer oder wiederholter Anwendung (siehe Abschnitt 4.4).

Verletzung, Vergiftung und durch Ein- griffe bedingte Komplikationen

Nicht bekannt: Sturzgefahr, Frakturen. Das Risiko für Stürze und Frakturen ist erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Sedativa.

* Diese Phänomene treten insbesondere bei Behandlungsbeginn auf und ver- schwinden gewöhnlich bei wiederholter Anwendung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun- gen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir- kungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier- liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver- hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Grundsätzlich sollte immer an die Möglich- keit einer Mehrfachintoxikation, beispiels- weise bei Einnahme mehrerer Arzneimittel in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Symptome einer Überdosierung
Benzodiazepine verursachen häufig Benom- menheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung von Bromazepam ist bei alleiniger Einnahme des Arzneimittels selten lebensbedrohlich, sie kann jedoch

zu undeutlicher Sprache, Areflexie, Apnoe, Hypotonie, Kreislauf- und Atemdepression sowie zu Koma führen. Falls Koma auftritt, dauert dieses wenige Stunden; es kann aber auch, besonders bei älteren Patienten, ausgedehnter und periodisch sein. Die atemdepressive Wirkung von Benzodiazepi- nen verstärkt bestehende respiratorische Störungen bei Patienten mit Atemwegser- krankung.

Benzodiazepine verstärken die Wirkung an- derer zentralwirksamer Substanzen, ein- schließlich Alkohol.

Therapie einer Überdosierung

Patienten mit leichten Intoxikationserschei- nungen unter Kontrolle ausschlafen lassen.

Die Vitalparameter des Patienten sind zu überwachen und unterstützende Maßnah- men entsprechend dem klinischen Bild des Patienten sind zu ergreifen. Insbeson- dere kann eine symptomatische Behand- lung kardiorespiratorischer und zentraler- vöser Wirkungen erforderlich werden.

Eine weitere Resorption ist durch geeignete Maßnahmen wie z.B. die Gabe von Aktiv- kohle innerhalb der ersten 1–2 Stunden zu verhindern. Bei schläfrigen Patienten, die mit Aktivkohle behandelt werden, ist es unbed- ingt notwendig, die Atemwege frei zu hal- ten. Im Falle einer Mehrfachintoxikation kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Dies wird jedoch nicht als eine Routinemaßnahme empfohlen.

Bei schwerer ZNS-Depression ist die An- wendung des Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil in Betracht zu ziehen, die jedoch nur unter engmaschiger Kontrolle des Pa- tienten erfolgen sollte. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ca. 1 Stunde müssen die Patienten, nachdem die Wirkung von Fluma- zenil abgeklungen ist, unter Beobachtung bleiben. Flumazenil ist bei gleichzeitiger An- wendung von Arzneimitteln, die die Anfalls- schwelle herabsetzen (z.B. trizyklische Anti- depressiva), kontraindiziert. Zu weiteren Hin- weisen zur korrekten Anwendung beachten Sie bitte die Fachinformation von Flumazenil.

Bei Hypotonie können periphere Kreislauf- mittel vom Noradrenalin-Typ und Volumen- substitution eingesetzt werden. Bei Atem- insuffizienz, die auch durch periphere Mus- kelrelaxierung bedingt sein kann, assistierte Beatmung. Morphinantagonisten sind kon- traindiziert. Hämo- und Peritonealdialyse können, wenn Mischintoxikationen nicht auszuschließen sind, sinnvoll sein. Über den Effekt der Hämoperfusion über Aktiv- kohle liegen keine ausreichenden Erfahrun- gen vor.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolyti- ka/Benzodiazepinderivate
ATC-Code: N05BA08

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Applikation wird Bromazepam schnell und zu einem Anteil von etwa 85% resorbiert. Die absolute (gegenüber einer Injektionslösung) und die relative (gegen- über einer oralen Lösung) Bioverfügbarkeit der unveränderten Substanz beträgt 60% bzw. 100%.

Maximale Plasmakonzentrationen werden 2 Stunden nach der Applikation erreicht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 70%. Das Verteilungsvolumen beträgt 50 Liter.

Biotransformation

Bromazepam wird überwiegend hepatisch metabolisiert. Aktive Metaboliten in klinisch relevantem Ausmaß entstehen nicht. Die beiden Hauptmetaboliten sind 3-Hydroxy- bromazepam und 2-Amino-5-brom-ben- zoyl-pyridin.

Elimination

Unverändertes Bromazepam ist zu ca. 2% im Urin nachweisbar. Die beiden Haupt- metaboliten 3-Hydroxy-bromazepam und 2-Amino-5-brom-3-hydroxybenzoyl-pyridin werden in konjugierter Form hauptsächlich renal ausgeschieden (Wiederfindung 27% bzw. 40%). Die Eliminationshalbwertszeiten für Bromazepam und seine Metaboliten er- geben nahezu identische Werte von etwa 15–28 Stunden. Die Clearance beträgt etwa 40 ml/min.

Pharmakokinetik bei speziellen Bevölke- rungsgruppen

Im Alter kann die Halbwertszeit verlängert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität wurden an verschiedenen Tierspezies unter- sucht. Dabei lag die LD₅₀ bei oraler Applika- tion je nach Tierart zwischen 160 mg/kg KG (Hund) und 3050 mg/kg KG (Ratte).

Chronische Toxizität

In Langzeitstudien wurden mit Ausnahme einer Zunahme des Gewichts der Leber keine Normabweichungen beobachtet. Eine histopathologische Untersuchung ergab eine zentrilobuläre hepatozelluläre Hyper- trophie, die als indikativ für die von Brom- azepam verursachte Enzyminduktion ange- sehen wurde. Nebenwirkungen nach hoher Dosierung waren leichte bis mäßige Se- dierung, Ataxie, vereinzelt kurze Krampfan- fälle, gelegentliche Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blutsrum und eine grenz- wertige Erhöhung der SGPT (ALT).

Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien an Ratten wiesen nicht auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Bromazepam hin.

Mutagenität

Aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests ergeben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Bromazepam.

Reproduktionstoxizität

Nach Verabreichung von Bromazepam an trächtige Ratten wurde eine Erhöhung der fetalen Mortalität, eine Erhöhung der Zahl

der Totgeburten und eine Abnahme der Überlebensrate der Jungtiere beobachtet.

Nach oraler Verabreichung von Mengen bis zu 50 mg/kg/Tag an trächtige Kaninchen wurde eine Abnahme der maternellen Gewichtszunahme, eine Abnahme des Gewichts der Feten und eine Zunahme der Resorptionsinzidenz beobachtet.

Teratogenität

In Studien zur Embryotoxizität und Teratogenität wurden bis zu einer Dosis von 125 mg/kg/Tag keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Carmellose-Natrium, Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium Blisterpackung
Originalpackung mit 10, 20 und 50 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer(n)

13594.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. August 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28. Januar 2004

10. Stand der Information

August 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln

Benzodiazepine sind Arzneistoffe, die überwiegend zur vorübergehenden Behandlung schwerer Angstzustände, Schlafstörungen sowie zur Behandlung von Muskelverspannungen und Epilepsien eingesetzt werden.

Nach bisherigen Erkenntnissen werden Benzodiazepine zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet, was zu einer Abhängigkeitsentwicklung führen kann. Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung an.

Neben ihrem Abhängigkeitspotenzial haben Benzodiazepine weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, z.B. Beeinträchtigungen des Reaktionsvermögens, verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation (Rebound-Schlaflosigkeit, Rebound-Angst, delirante Syndrome, Krämpfe), Gedächtnisstörungen sowie neuropsychiatrische Nebenwirkungen. Sie können auch die pharmakokinetischen Eigenschaften anderer Arzneistoffe beeinflussen. Neben der Abhängigkeitsentwicklung gibt auch der Missbrauch von Benzodiazepinen seit längerem Anlass zur Besorgnis.

Deshalb sind von den verordnenden Ärzten die folgenden Richtlinien zu beachten, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden:

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 frühzeitig reduzieren bzw. Dosierungsintervall in Abhängigkeit von der Wirkungsdauer vergrößern.
5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!
6. Innerhalb der Therapiedauer möglichst frühzeitig schrittweise Dosisreduktion (Ausschleichen) bzw. Vergrößerung des Dosierungsintervalls, um Entzugssymptome, wie z.B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle, zu vermeiden.
7. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keineswegs an Dritte weiterzugeben sind.
8. Verordnungen von Benzodiazepinen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgestellt und dem Patienten persönlich ausgehändigt werden.

9. Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformation sowie der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.

10. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin