

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bromazepam G.L. 3 mg-Filmtabletten

Bromazepam G.L. 6 mg-Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Bromazepam G.L. 3 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 3 mg Bromazepam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 107 mg Lactose-Monohydrat und 0,03 mg Azorubin (E 122).

#### Bromazepam G.L. 6 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 6 mg Bromazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 107 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

#### Bromazepam G.L. 3 mg-Filmtabletten

Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### Bromazepam G.L. 6 mg-Filmtabletten

Grüne, runde, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Angst- und Spannungszustände
- Ängstliche Verstimmung bei Depressionen
- Nervosität
- Erregung
- Unruhe
- Adjuvans in der Therapie von Psychoneurosen

Durch Angst und Spannung verursachte funktionelle Störungen

- des kardiovaskulären Systems: z.B. Tachykardie, Blutdrucksteigerung, pseudopektanginöse Beschwerden
- des Atmungsapparates: z.B. Hyperventilation, Dyspnoe
- des Gastrointestinaltrakts: z.B. Colon irritabile, Colitis ulcerosa, Spasmen, epigastrische Schmerzen, Meteorismus, Diarrhoe

- des Urogenitaltrakts: z.B. Reizblase, Pollakisurie, Dysmenorrhoe

Angst- und Spannungszustände im Rahmen von chronischen Organerkrankungen.

Bromazepam ist nur für die symptomatische Therapie geeignet.

Benzodiazepine ist nur anzuwenden, wenn die Erkrankung schwer ist, den Patienten stark behindert oder einen extremen Leidensdruck verursacht.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### Dosierung

Die Dosierung muss individuell nach dem Schweregrad der Erkrankung erfolgen.

Es ist mit möglichst niedriger Dosierung zu beginnen und dann langsam bis zur am besten wirksamen und verträglichen Dosis zu steigern.

In der ambulanten Therapie genügt bei vielen Patienten eine Tagesdosis von 3 mg, die als Einzeldosis etwa eine Stunde vor dem Schlafengehen einzunehmen ist; diese Dosis kann bei Bedarf auf 6 mg erhöht werden, bzw. können Dosierungen von bis zu 3-mal täglich 1,5 bis 3 mg erforderlich sein.

In schweren Fällen kann im Rahmen einer stationären Behandlung die Dosis schrittweise bis auf 2- bis 3-mal täglich 6 bis 12 mg gesteigert werden.

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

### *Spezielle Patientengruppen*

Bei älteren und/oder körperlich geschwächten Patienten und bei Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atmungsschwäche sowie Lebererkrankungen und/oder eingeschränkter Nierenfunktion sind wegen der individuellen Unterschiede in der Empfindlichkeit und der Pharmakokinetik niedrigere Dosen erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die Behandlung ist mit der halben üblichen Erwachsenendosis einzuleiten, danach allmähliche Dosiserhöhung je nach Bedarf und Verträglichkeit. Patienten mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung sollen die niedrigst mögliche Dosis erhalten.

### *Kinder über 6 Jahre (20 kg) und Jugendliche* (siehe Abschnitt 4.4)

0,15 mg pro kg Körpergewicht täglich.

Die Empfindlichkeitsunterschiede sind im Kindesalter besonders groß.

Es ist zu beachten, dass bei Kindern unter 6 Jahren Benzodiazepine in der Regel nicht indiziert sind.

### Art der Anwendung

Die Tabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit vor oder während einer Mahlzeit einzunehmen. Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

### Dauer der Anwendung

Bromazepam ist so kurz und in so niedriger Dosierung wie absolut notwendig anzuwenden.

Die Patienten müssen regelmäßig untersucht und die Notwendigkeit für eine Fortsetzung der Behandlung überprüft werden. Dies gilt insbesondere für den Fall, dass der Patient symptomfrei ist. Die Gesamtdauer der Behandlung darf einschließlich einer Ausschleichphase nicht mehr als 8 bis 12 Wochen betragen. In bestimmten Fällen könnte eine

Therapieverlängerung über den Maximalzeitraum hinaus notwendig werden. In einem solchen Fall darf dies nicht ohne eine Neubewertung des Zustands des Patienten durch einen Spezialisten erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei längerer Anwendungsdauer (länger als eine Woche) muss beim Absetzen von Bromazepam G.L. die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzsymptome zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Abhängigkeit von anderen Arzneimitteln bzw. Alkohol
- Schwere chronische Hyperkapnie, Schlafapnoe-Syndrom
- Schwere respiratorische Insuffizienz
- Schwere Leberinsuffizienz, da Benzodiazepine bei diesen Patienten Enzephalopathie auslösen können
- Myasthenia gravis
- Akute Intoxikation mit Alkohol oder mit ZNS-dämpfenden Substanzen
- Schwere Schockzustände
- Neugeborene in den ersten 30 Lebenstagen (wegen der funktionellen Unreife des Stoffwechsels)

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Besondere Vorsicht ist geboten bei

- bekannter kardiorespiratorischer Insuffizienz: Hier wird eine Dosisreduktion empfohlen, da Sedativa wie Bromazepam eine bestehende Atemdepression verstärken können; umgekehrt kann sich der beruhigende Effekt bei gewissen Patienten günstig auswirken, indem er die zum Atmen erforderliche Anstrengung einschränkt. Eine geringere Dosis wird auch bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz, aufgrund des erhöhten Risikos einer Atemdepression, empfohlen.
- gestörter Leber- (siehe Abschnitt 4.3) und/oder Nierenfunktion. Benzodiazepine sind bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert, da es zu einer Enzephalopathie kommen kann (siehe Abschnitt 4.3).
- geriatrischen Patienten: hier sind niedrigere Dosen erforderlich (siehe Abschnitt 4.2)
- Patienten mit Alkohol-, Drogen- und/oder Arzneimittelmissbrauch in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5): Abhängigkeitsgefährdeten Patienten (wie Suchtgiftpatienten, alkoholranke oder arzneimittelabhängige Patienten) sind Benzodiazepine nur in seltenen Ausnahmesituationen und mit besonderer Vorsicht zu verabreichen. Falls sie Benzodiazepine einnehmen, müssen sie wegen ihrer Veranlagung zur Gewöhnung oder Abhängigkeit sorgfältig überwacht werden.
- cerebellärer und spinaler Ataxie

Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz und Hypotonie sind wiederholt zu kontrollieren.

Bei länger dauernder, höher dosierter Gabe werden Kontrollen von Blutbild und Leberfunktionsparametern empfohlen.

#### *Verträglichkeit*

Es empfiehlt sich, die erste Einnahme von Bromazepam an einem Wochenende und in gewohnter Umgebung vorzunehmen.

#### *Gleichzeitige Einnahme mit Alkohol und/oder zentral dämpfenden Arzneimitteln*

Die gleichzeitige Einnahme von Bromazepam mit Alkohol und/oder zentral dämpfenden Arzneimitteln ist zu vermeiden, da sich dadurch die Wirkung von Bromazepam potenzieren kann. Dies kann sich in Symptomen wie starker Sedierung und klinisch relevanter respiratorischer und/oder kardiovaskulärer Depression äußern, welche zu Koma oder Tod führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Aufgrund dieser Risiken sollte die gleichzeitige

Verschreibung von Arzneimitteln mit sedierender Wirkung wie Benzodiazepinen (z.B. Bromazepam) und Opioiden nur jenen Patienten vorbehalten sein, für welche es keine alternativen Behandlungsmethoden gibt. Ebenfalls sollen Patienten und deren Betreuungspersonen auf diese möglichen Anzeichen geschult sein.

Der Patient ist insbesondere zu Behandlungsbeginn regelmäßig zu überwachen, um die Dosis, die Dauer der Behandlung und/oder die Häufigkeit der Einnahme möglichst gering zu halten sowie eine Überdosierung durch Akkumulation zu vermeiden.

#### *Toleranz*

Nach wiederholter Anwendung über wenige Wochen kann ein Verlust der Wirksamkeit von Benzodiazepinen auftreten.

#### *Abhängigkeit*

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur physischen und psychischen Abhängigkeit dieser Arzneimittel führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist größer bei Patienten mit der Anamnese eines Alkohol-, Drogen- und/oder Arzneimittelmisbrauchs.

#### Risiko bei gleichzeitiger Einnahme von Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Bromazepam G.L. mit Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken hat die gemeinsame Verordnung sedativer Arzneimittel wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Bromazepam G.L. mit Opioiden nur bei solchen Patienten zu erfolgen, bei denen alternative Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Bromazepam G.L. gleichzeitig mit Opioiden zu verschreiben, muss die niedrigste wirksame Dosis zum Einsatz kommen und die Dauer der Behandlung muss so kurz wie möglich gehalten werden.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Es wird diesbezüglich unbedingt empfohlen, die Patienten und ihr Pflegepersonal zu informieren, auf derartige Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Entzugerscheinungen*

Bromazepam darf wegen der Gefahr eines Entzugssyndroms nicht plötzlich, sondern ausschleichend abgesetzt werden. Das Risiko für das Auftreten von Entzugerscheinungen nimmt zu, wenn

- Benzodiazepine als Tagessedativa gleichzeitig mit Hypnotika angewendet werden (gekreuzte Toleranz);
- höhere Dosen verabreicht werden;
- das Arzneimittel plötzlich abgesetzt wird.

Liegt Abhängigkeit vor, führt das abrupte Absetzen der Behandlung zum Auftreten von Entzugerscheinungen.

Diese können umfassen: Kopfschmerzen, , Diarrhoe, Muskelschmerzen. starke Angstgefühle, Spannung, Unruhe, Verwirrung, Reizbarkeit; Schwitzen, Tremor, Palpitationen, Übelkeit, Erbrechen und Magenkrämpfe. In schweren Fällen sind folgende Symptome möglich: Derealisation, Depersonalisation, Hyperakusis, Taubheitsgefühl und Parästhesien in den Extremitäten, Überempfindlichkeit auf Licht, Geräusche und physischen Kontakt, Halluzinationen und epileptische Krämpfe.

Bei der Therapie mit Benzodiazepinen ist ferner zu bedenken, dass Entzugerscheinungen auftreten können, wenn auf ein Benzodiazepin mit deutlich kürzerer Halbwertszeit umgestellt wird.

#### *Rebound-Effekt*

Ein Rebound-Phänomen ("rebound anxiety") ist ein vorübergehendes Krankheitsbild, bei dem die Symptome, die zur Anwendung von Benzodiazepinen geführt haben, in verstärkter Form wiederkehren, kann ebenfalls bei Behandlungsabbruch auftreten. Es kann von Reaktionen wie

Stimmungsveränderung, Angst, Schlafstörungen und Unruhe begleitet sein. Da das Risiko des Auftretens von Rebound-Phänomenen bei abruptem Absetzen der Behandlung erhöht ist, wird empfohlen, Bromazepam unter stufenweiser Dosisreduktion abzusetzen.

#### *Behandlungsdauer*

Die dem Krankheitsgeschehen zugrunde liegende Ursache wird durch Bromazepam nicht kausal behandelt. Bromazepam schafft die notwendige Distanz und erleichtert damit das gemeinsame Bemühen von Arzt und Patient zur Heilung der psychischen bzw. physischen Beschwerden.

Bromazepam ist nur für die symptomatische Therapie geeignet.

Die Therapiedauer ist so kurz wie möglich zu halten (siehe Abschnitt 4.2) und darf 8 bis 12 Wochen nicht überschreiten, einschließlich ausschleichender Absetzung. Eine Verlängerung der Behandlungsdauer über diesen Zeitraum hinaus darf nicht ohne neuerliche Evaluierung des Krankheitszustandes des Patienten vorgenommen werden.

Es empfiehlt sich, die Patienten bei Beginn der Behandlung darüber aufzuklären, dass die Therapie von begrenzter Dauer sein wird. Des Weiteren ist der Patient genau darüber zu informieren, wie die Dosis stufenweise zu reduzieren ist. Es ist wichtig die Patienten über die Möglichkeit des Auftretens von Rebound-Phänomenen aufzuklären. Dadurch soll die Angst vor diesen Symptomen minimiert werden, wenn diese während des Absetzens des Arzneimittels auftreten.

Werden Benzodiazepine mit einer langen Wirkungsdauer eingesetzt, muss davor gewarnt werden, auf Benzodiazepine mit einer kurzen Wirkungsdauer umzusteigen, da Entzugserscheinungen auftreten können.

Die Patienten sind am Beginn der Behandlung besonders sorgfältig zu überwachen, um durch Anpassung der Höhe und/oder Häufigkeit der Anwendung eine kumulationsbedingte Überdosierung zu vermeiden.

#### *Amnesie*

Benzodiazepine können auch im therapeutischen Dosisbereich eine anterograde Amnesie auslösen, das Risiko dafür steigt dosisabhängig an. Eine Amnesie wird zumeist einige Stunden nach der Einnahme beobachtet. Um das Risiko zu vermindern, ist darauf zu achten, dass die Patienten nach der Einnahme einige Stunden ununterbrochen schlafen können. Für Bromazepam sind Fälle von Amnesie bei einer Dosierung von 6 mg dokumentiert. Die Wirkungen der Amnesie können mit unangemessenem Verhalten in Verbindung gebracht werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Psychiatrische und paradoxe Reaktionen*

Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Zornanfälle, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere unerwünschte Wirkungen auf das Verhalten sind unter Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen beschrieben worden. Beim Auftreten solcher Symptome ist Bromazepam abzusetzen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten paradoxer Reaktionen ist bei Kindern und älteren Patienten größer.

#### *Besondere Patientengruppen*

Benzodiazepine sind nicht als Monotherapeutika zur Behandlung einer Depression oder zur Behandlung von Angstzuständen im Rahmen eines depressiven Syndroms anzuwenden, da bei einem solchen Vorgehen die Gefahr der Präzipitation eines Suizids besteht. Daher muss Bromazepam mit Vorsicht eingesetzt werden, die Verschreibung hat bei Patienten mit Symptomen eines depressiven Syndroms oder suizidalen Tendenzen nur eingeschränkt (kleine Packungsgröße) erfolgen.

Es wird nicht empfohlen Benzodiazepine zur primären Behandlung psychotischer Erkrankungen anzuwenden.

Vorsicht ist geboten bei

- bekannter chronischer respiratorischer Insuffizienz, da das Risiko einer Atemdepression besteht: es wird eine Dosisreduktion empfohlen, da Sedativa wie Bromazepam eine bestehende Atemdepression verstärken können; umgekehrt kann sich der beruhigende Effekt bei gewissen Patienten günstig auswirken, indem er die zum Atmen erforderliche Anstrengung einschränkt.
- Patienten mit Alkohol-, Drogen- und/oder Arzneimittel-Missbrauch in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5).  
Abhängigkeitsgefährdete Patienten (wie Suchtgiftpatienten, Alkoholranke oder arzneimittelabhängige Patienten) sollten außer in seltenen Ausnahmesituationen keine Benzodiazepine einnehmen. In einem solchen Fall müssen sie wegen ihrer Veranlagung zur Gewöhnung oder Abhängigkeit sorgfältig überwacht werden.
- zerebellaren und spinalen Ataxien.

Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz und Hypotonie sollten wiederholt kontrolliert werden. Bei länger dauernder, höherdosierter Gabe werden Kontrolle von Blutbild und Leberfunktionsparametern empfohlen.

#### *Ältere Patienten*

Die pharmakologische Wirkung von Benzodiazepinen scheint bei älteren Patienten auch bei ähnlicher Plasmakonzentration stärker zu sein als bei jungen Patienten, möglicherweise aufgrund einer altersbedingten Veränderung der Arzneimittel-Rezeptor-Interaktionen, der Post-Rezeptor- Mechanismen und der Organfunktion. Bei Patienten von über 50 Jahren wird daher die Gabe niedrigerer Dosen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Leberfunktionsstörungen*

Benzodiazepine können bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine hepatische Enzephalopathie auslösen (siehe Abschnitt 4.3). Die Anwendung von Bromazepam bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollte mit erhöhter Vorsicht erfolgen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern liegen nur begrenzte Erfahrungen für die Behandlung von neurotisch bedingten Angst- und Spannungszuständen vor. Benzodiazepine dürfen Kindern und Jugendlichen nicht ohne zwingende Indikation und vorherige sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verabreicht werden. Die Behandlungsdauer muss so kurz wie möglich gehalten werden. Ferner ist zu beachten, dass bei Kindern unter 6 Jahren Benzodiazepine in der Regel nicht indiziert sind.

#### **Bromazepam G.L. enthält Lactose**

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

**Bromazepam G.L. enthält Azorubin (E 122),**  
welches allergische Reaktionen hervorrufen kann.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln, einschließlich Alkohol, wird nicht empfohlen, da es zu einem additiven Effekt kommen kann.

Bei der Kombination von Bromazepam mit anderen zentral wirkenden Substanzen wie Neuroleptika, Sedativa, Tranquilizer, Anxiolytika, Antidepressiva, Hypnotika, Antikonvulsiva,

sedierenden H<sub>1</sub>-Antihistaminika, Opiode (Opiatanalgetika) und Anästhetika (lokal und parenteral) ist zu berücksichtigen, dass diese entweder den Effekt von Bromazepam verstärken oder von letzterem in ihrer Wirkung verstärkt werden können (Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung).

Die sedierenden Eigenschaften und die Wirkung bezüglich Respiration und Hämodynamik können verstärkt werden, falls Bromazepam mit anderen zentral wirkenden Substanzen, einschließlich Alkohol, verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.9). Dies wirkt sich auch auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen aus (siehe Abschnitt 4.7). Patienten, die mit Bromazepam behandelt werden, haben daher den Genuss von Alkohol zu vermeiden.

Besondere Vorsicht ist bei Arzneimitteln geboten, welche die Atemfunktion mindern, wie z.B. Opiode (Analgetika, Antitussiva, Drogensatzbehandlung), vor allem bei älteren Patienten.

#### Opiode

Die gleichzeitige Anwendung von sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen wie Bromazepam mit Opioiden erhöht aufgrund der additiven sedativen Wirkung auf das ZNS das Risiko einer Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosis und Dauer einer gemeinsamen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Es besteht die Möglichkeit, dass Substanzen, die bestimmte hepatische Enzyme (vor allem Cytochrom P450) hemmen, die Wirkung jener Benzodiazepine beeinflussen, die von diesen Enzymen abgebaut werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Cimetidin können die Wirkungen von Bromazepam verstärkt werden.

Bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln stehen, wie z.B. zentralwirksamen Antihypertonika, Beta-Rezeptorenblockern, herzwirksamen Glykosiden, Methylxanthinen 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 noch mit möglichen Wechselwirkungen gerechnet werden.

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen können bei gleichzeitiger Gabe von Bromazepam mit Arzneimitteln, welche das Leberenzym CYP3A4 hemmen, auftreten indem sie einen Anstieg der Bromazepam-Plasmawerte verursachen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Bromazepam mit starken CYP3A4 Inhibitoren (z.B. Azolantimykotika, Proteaseinhibitoren oder manche Makrolide) ist Vorsicht geboten. Eine erhebliche Dosisreduktion ist in Betracht zu ziehen.

Auch die gleichzeitige Verabreichung von Cimetidin, einem multi-CYP Inhibitor, und möglicherweise auch von Propranolol kann, durch eine erheblich reduzierte Clearance (mit Cimetidin kommt es zu einer Reduktion von 50 %), zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Bromazepam führen. Die gemeinsame Gabe mit Fluvoxamin, einem CYP1A2 Inhibitor, führt zu einer signifikant höheren Bromazepam-Exposition (2,4-facher AUC-Wert) und Eliminationshalbwertszeit (1,9-fach).

Bromazepam beeinflusst den Antipyrin-Metabolismus, einen Surrogatmarker für die Aktivität von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C und CYP3A, nicht. Durch Bromazepam wurde weder die mRNA Expression der wichtigsten CYP450-Isoenzyme in vitro induziert, noch die nukleären Hormonrezeptoren aktiviert. Daher ist es unwahrscheinlich, dass durch Bromazepam pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen – basierend auf CYP450-Induktion – verursacht werden.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von narkotisierenden Analgetika kann eine Verstärkung der Euphorie auftreten, wodurch sich das Risiko einer psychischen Abhängigkeit erhöht.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Obwohl für Bromazepam keine spezifischen klinischen Daten vorliegen, zeigt ein großer Datensatz basierend auf Kohortenstudien kein erhöhtes Risiko von bedeutenden Missbildungen im Zusammenhang mit einer Benzodiazepin-Exposition im ersten Trimester.

Dennoch ergaben einige epidemiologische Fallkontrollstudien ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten. Aufgrund der Daten ist die Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit einer Gaumenspalte nach maternaler Benzodiazepin-Exposition zu gebären, kleiner als 2 : 1.000 verglichen mit der zu erwartenden Wahrscheinlichkeit solcher Defekte von etwa 1 : 1.000 in der Allgemeinbevölkerung.

Eine Zusammenstellung spontan gemeldeter unerwünschter Wirkungen zeigte keine größere Häufigkeit als es bei einer ähnlichen, unbehandelten Gruppe erwartet werden könnte.

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

Die Anwendung von Bromazepam während der Schwangerschaft soll vermieden werden, es sei denn, es besteht keine sichere Alternative.

Unter hoher Dosierung von Benzodiazepin während des 2. und/oder 3. Trimesters der Schwangerschaft zeigten sich verminderte Kindesbewegungen und Schwankungen der fötalen Herzrhythmen.

Ist die Behandlung aus medizinischer Sicht während des letzten Trimesters der Schwangerschaft notwendig, so kann selbst bei geringer Dosierung bei Neugeborenen das „floppy-infant-syndrome“ auftreten (axiale Hypotonie, Trinkschwäche, welche zu verminderter Gewichtszunahme führen kann). Diese Symptome sind reversibel, können aber 1 - 3 Wochen anhalten, je nach Halbwertszeit des Arzneimittels. Bei hoher Dosierung können beim Neugeborenen Atemdepression oder Apnoe und Hypothermie auftreten. Außerdem kann es bei Neugeborenen einige Tage nach der Geburt zu Entzugserscheinungen wie Übererregtheit, Unruhe und Zittern kommen, selbst wenn kein „floppy-infant-syndrome“ beobachtet wurde. In Anbetracht dieser Daten kann die Verabreichung von Bromazepam während der Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden, solange die therapeutischen Indikationen und die Dosierungsanweisungen strikt eingehalten werden.

Ist eine Behandlung mit Bromazepam im letzten Schwangerschaftsabschnitt notwendig, sind hohe Dosierungen zu vermeiden. Das Neugeborene ist auf die Entwicklung von Entzugserscheinungen und des „floppy-infant-syndrome“ zu beobachten.

Gebärfähige Frauen unter Bromazepamtherapie müssen darauf aufmerksam gemacht werden, ihren Arzt zu konsultieren, wenn sie den Wunsch haben, schwanger zu werden oder vermuten, schwanger zu sein.

##### Stillzeit

Da Bromazepam in die Muttermilch übergeht, wird das Stillen während der Behandlung nicht empfohlen.

##### Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Bromazepam auf die Fertilität vor.

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

Bromazepam kann, vor allem zu Beginn der Therapie, die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sich Sedierung, Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit und verschlechterte Muskelfunktion nachteilig auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken können. Bei unzureichender Schlafdauer kann die Wahrscheinlichkeit für eine beeinträchtigte Wachsamkeit erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5). Dieser Effekt wird durch Alkohol verstärkt.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den häufigsten, dosisabhängig auftretenden Nebenwirkungen gehören Mattigkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit und Muskelschwäche (besonders in Kombination mit Alkohol, Narkotika, Barbituraten). Diese Symptome treten vor allem zu Beginn der Therapie auf und bilden sich im Laufe der weiteren Behandlung zurück. Weitere Symptome sind unerwünscht starke Sedierung, Muskelrelaxation und, insbesondere bei älteren und körperlich geschwächten Patienten, Benommenheit, Beeinträchtigung des Erinnerungs- und Merkvermögens, Ataxie, Gangstörungen oder Verwirrtheit.

Bei der Anwendung als Schlafmittel kann es zur Tagessedierung kommen.

##### b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt:

|                       |  |
|-----------------------|--|
| <b>Sehr häufig:</b>   | ≥ 1/10   |
| <b>Häufig:</b>        | ≥ 1/100, < 1/10  |
| <b>Gelegentlich:</b>  | ≥ 1/1.000, < 1/100   |
| <b>Selten:</b>        | ≥ 1/10.000, < 1/1.000  |
| <b>Sehr selten:</b>   | < 1/10.000   |
| <b>Nicht bekannt:</b> | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> |   |
|--------------------------------------|---|
| Nicht bekannt:                       | Überempfindlichkeit, anaphylaktischer Schock, Angioödem   |
| <i>Endokrine Erkrankungen</i>        |   |
| Nicht bekannt:                       | Leichtere Menstruationsstörungen  |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen</i>   |   |
| Nicht bekannt:                       | Verwirrungszustände und Desorientiertheit <sup>(1)</sup> , emotionale Störungen<br>Stimmungsveränderungen <sup>(1)</sup> , verminderte Aufmerksamkeit, Depression,<br>Libidostörung bzw. Veränderungen der Libido, Arzneimittelabhängigkeit <sup>(2) (4)</sup> ,<br>Arzneimittelmissbrauch <sup>(2) (4)</sup> , Entzugssyndrom <sup>(2) (4)</sup><br>Paradoxe Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität,<br>Wahnvorstellungen, Zornanfälle, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen,<br>unangemessenes Verhalten <sup>(2)</sup> Nervosität, Angst, abnormale Träume,<br>Hyperaktivität<br>Anterograde Amnesie <sup>(2)</sup><br>beeinträchtigt Erinnerungsvermögen<br>Apathie, affektive Verflachung, Verwirrung, Reizbarkeit. Unruhe, Aggressivität,<br>Wutanfälle und andere unerwünschte Wirkungen auf das Verhalten sind unter<br>Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen beschrieben<br>worden. Beim Auftreten solcher Symptome sollte Bromazepam abgesetzt werden.<br>Diese Reaktionen können schwerwiegend ausfallen. Die Wahrscheinlichkeit für<br>das Auftreten paradoxer Reaktionen ist bei Kindern und älteren Patienten größer. |

Eine vorbestehende Depression kann durch die Einnahme von Benzodiazepinen demaskiert werden.

#### ***Erkrankungen des Nervensystems***

Nicht bekannt: Schwindel<sup>(1)</sup>, Kopfschmerzen<sup>(1)</sup>, Seh- und Sprechstörungen, Schläfrigkeit<sup>(1)</sup>, verminderte Aufmerksamkeit<sup>(1)</sup>, Verwirrung und Ataxie<sup>(1)</sup>

#### ***Augenerkrankungen***

Nicht bekannt: Doppelbilder<sup>(1)</sup>

#### ***Herzerkrankungen/Gefäßerkrankungen***

Nicht bekannt: Hypotonie, Herzinsuffizienz/Herzversagen, einschließlich Herzstillstand

#### ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums***

Nicht bekannt: Respiratorische Depression

#### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***

Nicht bekannt: Mundtrockenheit, Schluckbeschwerden, Obstipation oder Durchfall, Nausea<sup>(1)</sup>, Erbrechen<sup>(1)</sup>

#### ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes***

Nicht bekannt: Exanthem, Pruritus, Urtikaria, Hautreaktionen

#### ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen***

Häufig: Muskelschwäche<sup>(1)</sup>

#### ***Erkrankungen der Nieren und der Harnwege***

Nicht bekannt: Inkontinenz, Harnretention

#### ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***

Häufig: Fatigue<sup>(1)</sup>

#### ***Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen***

Nicht bekannt: Stürze, Frakturen<sup>(3)</sup>

(1) Diese Nebenwirkungen treten vorwiegend zu Therapiebeginn auf, bilden sich aber üblicherweise bei fortgesetzter Anwendung wieder zurück.

(2) siehe Abschnitt 4.4

(3) Das Risiko von Stürzen und Frakturen ist bei Patienten, die begleitend Sedativa einnehmen (inklusive alkoholische Getränke) und bei älteren Personen erhöht.

(4) Chronische Anwendung (auch in therapeutischen Dosen) kann zu physischer und psychischer Abhängigkeit führen; ein Absetzen der Therapie kann Entzugserscheinungen oder Rebound-Phänomene zur Folge haben. Missbrauch von Benzodiazepinen wurde beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

##### **Symptome**

Benzodiazepine verursachen üblicherweise Müdigkeit, Schläfrigkeit, Verwirrung, Lethargie, Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung ist selten lebensbedrohend, wenn Bromazepam allein eingenommen wurde, kann jedoch zu undeutlichem Sprechen, Areflexie, Apnoe, Hypotonie, kardiorespiratorischer Depression und zu Koma und sehr selten auch zum Tod führen. Wenn ein Koma auftritt, dauert dies für gewöhnlich ein paar Stunden an, kann aber v.a. bei älteren Patienten auch länger und zyklisch

auftreten. Bei Patienten mit Atemwegserkrankungen kann die atemdepressive Wirkung der Benzodiazepine ernsthaftere Auswirkungen haben.

Benzodiazepine erhöhen die Wirkung anderer zentral dämpfender Arzneimittel, einschließlich Alkohol.

### Therapie

Entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten muss die Beobachtung aller Vitalfunktionen und Bereithaltung allgemeiner unterstützender Maßnahmen gewährleistet sein. Es kann eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer oder das zentrale Nervensystem betreffender Erscheinungen notwendig sein.

Nach oraler Einnahme einer Überdosis von Benzodiazepinen sollte (innerhalb einer Stunde) Erbrechen ausgelöst werden, sofern der Patient bei Bewusstsein ist. Um eine weitere Resorption zu verhindern, empfiehlt sich der Einsatz von Aktivkohle (innerhalb von 1 - 2 Stunden). Bei benommenen Patienten ist bei Aktivkohleanwendung ein Schutz der Atemwege unerlässlich. Die kardiorespiratorischen Funktionen sollten intensiv überwacht werden. Wenn mehrere Wirkstoffe eingenommen wurden, kann eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden, jedoch nicht als Routinebehandlung. Bei bewusstlosen Patienten ist eine Magenspülung unter Schutz der Atemwege angebracht.

Bei schwerer Dämpfung des ZNS muss an den Einsatz des Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil gedacht werden, der nur unter engmaschig kontrollierten Bedingungen verabreicht werden darf. Die kurze Halbwertszeit von Flumazenil (ca. 1 Stunde) verlangt die Überwachung des Patienten nach dem Nachlassen der Wirkung. Es ist unbedingt zu bedenken, dass Flumazenil in Gegenwart von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen (z.B. trizyklische Antidepressiva), mit besonderer Vorsicht anzuwenden ist.

Für weitere Informationen bezüglich der sicheren Anwendung von Flumazenil siehe veröffentlichte Fachinformationen dieser Arzneimittelspezialität.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzodiazepin-Derivate

ATC-Code: N05BA08

Bromazepam ist ein Tranquilizer der pharmakologischen Gruppe der 1,4-Benzodiazepine. Es löst in niedriger Dosierung Angst, Spannung und Nervosität, in hoher Dosierung wirkt Bromazepam sedierend und muskelrelaxierend.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Resorption

Bromazepam wird nach oraler Gabe rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

#### Verteilung/Biotransformation

Die Konzentrationsmaxima werden nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit von Bromazepam beträgt ca. 84% (65 bis 99%). Bromazepam hat eine mittellange Halbwertszeit von 10 bis 20 Stunden. Die Bindung von Bromazepam an Plasmaproteine beträgt ca. 70%. Bromazepam wird praktisch vollständig metabolisiert.

Bei älteren Patienten kann die Halbwertszeit verlängert sein (siehe Abschnitt 4.2).

#### Elimination

Die pharmakologisch kaum aktiven Metaboliten werden vorwiegend renal eliminiert.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### *Langzeit-Toxizität und Kanzerogenität*

In den Studien zur Toxizität nach chronischer Verabreichung gab es außer einer Zunahme der Lebergewichte keine Unterschiede zu den Kontrollen. Die histopathologische Untersuchung zeigte zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie, die als Folge einer Bromazepam-bedingten Enzyminduktion interpretiert wurde. Hinweise auf kanzerogene Wirkungen gab es keine. Andere toxische Wirkungen nach hohen Dosen waren leichte bis mäßige Sedierung, Ataxie, vereinzelt kurze konvulsive Perioden, gelegentliche Erhöhungen der alkalischen Phosphatase und grenzwertige Anstiege der SGPT.

### *Genotoxizität*

Bromazepam zeigte weder *in vitro* noch *in vivo* ein mutagenes Potenzial.

### *Reproduktionstoxizität*

An Ratten wurden eine Zunahme der fötalen Mortalität, eine Erhöhung der Anzahl der Totgeburten und eine verminderte Überlebensrate der Jungtiere registriert. In den Prüfungen auf Teratogenität/Embryotoxizität wurden bis zu Dosen von 125 mg/kg/d keine Hinweise auf Teratogenität gefunden. Die Prüfungen auf Beeinflussung der Fertilität und Fortpflanzung bei oraler Gabe zeigten keine Veränderung der Reproduktionsparameter. Nach oraler Verabreichung von 50 mg/kg/d an trächtige Kaninchen kam es zu einer Verminderung des Gewichtes der Muttertiere, einer Verminderung der fötalen Gewichte und einer Zunahme der Resorptionen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Bromazepam G.L. 3 mg-Filmtabletten*

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Carboxymethylstärke-Natrium  
Magnesiumstearat  
Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350  
Talkum  
Azorubin Aluminiumlack (E 122)

#### *Bromazepam G.L. 6 mg-Filmtabletten*

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Carboxymethylstärke-Natrium  
Magnesiumstearat  
Macrogol 6000  
Talkum  
Titandioxid (E 171)  
Hypromellose  
Chinolingelb (E 104)  
Indigotin (E 132)  
Patentblau V (E 131)  
Polyacrylat Dispersion 30%

### **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-Aluminiumblister mit 20 und 50 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Bromazepam G.L. 3 mg-Filmtabletten: 1-19859

Bromazepam G.L. 6 mg-Filmtabletten: 1-19856

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. November 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. April 2011

### **10. STAND DER INFORMATION**

August 2021

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.

Anordnung der wiederholten Abgabe verboten gemäß § 10 Absatz 4  
Psychotropenverordnung.