

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 6 mg Bromazepam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Blassgrüne oblonge Tablette mit drei Bruchkerben.

Die Tablette kann in vier 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-ratiopharm® 6 mg Tabletten** als Schlafmittel ist nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig eine Tranquilisation am Tage erforderlich ist.**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung**

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 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-ratiopharm® 6 mg Tabletten** 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 1½ Tabletten, in Einzelfällen auf bis zu 2 Tabletten (entsprechend 9 mg bzw. 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. psychische und neurologische Erkrankungen) und erfolgen in der Regel im Krankenhaus.

Stationäre Behandlung

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

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

**Art 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.

**Dauer der Anwendung**

Die Dauer der Anwendung muss individuell bestimmt werden.

Bei akuten Krankheitsbildern sollte die Anwendung von **Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten** 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 **Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten** weiterhin angezeigt ist. Jedoch sollte die Behandlungsdauer von 4 Wochen nicht überschritten werden.

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

Bei längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) sollte beim Absetzen von **Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten** die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).**4.3 Gegenanzeigen****Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten** darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Abhängigkeitsanamnese
- akuter Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- sowie Psychopharmakaintoxikation (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium)
- Myasthenia gravis
- schwerer Ateminsuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- schwerer Leberinsuffizienz (da Benzodiazepine bei diesen Patienten Enzephalopathie auslösen können)

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung****Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten** 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 eine gezielte Behandlung der Grundkrankheit beeinflusst werden.

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.

**Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten** sollte nicht gleichzeitig mit Alkohol und/oder Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das zentrale Nervensystem eingenommen werden. Die gleichzeitige Einnahme kann die Wirkungen von **Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten** verstärken und möglicherweise zu tiefer Sedierung und klinisch relevanter Herz-Kreislauf- und/oder Atemdepression führen (siehe Abschnitt 4.5).**Kinder und Jugendliche**

Benzodiazepine, wie z.B. Bromazepam, sollten Kindern und Jugendlichen nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden. Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich gehalten werden.

**Risikopatienten**Patienten mit Psychosen

Benzodiazepine werden nicht zur primären Behandlung von Psychosen empfohlen.

Patienten mit Depressionen

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 (Suizidgefahr).

Ältere und geschwächte Patienten

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).

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

Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz

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

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen dürfen nicht mit Benzodiazepinen

behandelt werden, da bei ihnen die Gefahr einer Enzephalopathie besteht (siehe Abschnitt 4.3).

#### **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, Kopfschmerzen, Durchfall, Muskelschmerzen, 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-ratiopharm® 6 mg Tabletten** 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.

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.

#### **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 verringert werden.

#### **Psychische und „paradoxe“ Reaktionen**

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychischen sowie sogenannten „paradoxen“ Reaktionen kommen (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

#### **Behandlungsdauer**

Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2) und einschließlich der Ausschleichphase einen Zeitraum von 8–12 Wochen nicht überschreiten. Eine Verlängerung dieses Zeitraums sollte nur nach vorheriger erneuter Untersuchung der Situation erfolgen.

Es ist sinnvoll, den Patienten zu Beginn der Behandlung auf die begrenzte Behandlungsdauer hinzuweisen und ihn genau über die schrittweise Dosisreduzierung aufzuklären. Außerdem ist es wichtig, dass sich der Patienten der Möglichkeit eines Rebound-Effekts bewusst ist, um so Angstgefühle hinsichtlich solcher Symptome sowie wie möglich zu vermeiden, wenn diese beim Absetzen des Arzneimittels auftreten.

Werden Benzodiazepine mit langer Wirkungsdauer angewendet, so ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass ein Wechsel zu Benzodiazepinen mit kurzer Wirkungsdauer aufgrund des Auftretens möglicher Entzugssymptome vermieden werden sollte.

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

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Substanzen, die bestimmte Leberenzyme (Cytochrom P450) hemmen, können die Wirkung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen verstärken.

Wird Bromazepam zusammen mit Arzneimitteln verabreicht, die das Leberenzym CYP3A4 hemmen, kann es zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen kommen, was zum Anstieg der Plasmaspiegel von Bromazepam führt.

Die gemeinsame Anwendung von Bromazepam und starken CYP3A4-Hemmern wie Azol-Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol), Proteasehemmern oder einigen Makroliden (Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Troleanomycin) sollte mit Vorsicht erfolgen und eine erhebliche Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

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

Bei gleichzeitiger Einnahme von Omeprazol können Veränderungen der Wirkungsstärke von **Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten** ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tablet-**

**ten** mit zentral wirksamen Arzneimitteln wie:

- Sedativa, Hypnotika, Narkoanalgetika, Anästhetika,
  - Antipsychotika (Neuroleptika),
  - Antiepileptika,
  - Opioiden,
  - Anxiolytika,
  - Sedierende Antihistaminika,
  - Antidepressiva, Lithium-Präparate,
- kann es zu gegenseitiger Verstärkung der sedierenden, respiratorischen und hämodynamischen Wirkungen kommen.

Dies gilt insbesondere auch für gleichzeitigen Alkoholgenuß, durch den die Wirkungen von Bromazepam in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt werden können. Alkohol ist deshalb bei einer Behandlung mit **Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten** zu meiden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).

Besondere Vorsicht ist bei Arzneimitteln angebracht, welche die Atemfunktion beeinträchtigen, wie z. B. Opiode (Analgetika, Antitussiva, Substitutionstherapien) oder Natriumoxybat. Dies gilt vor allem bei älteren Personen.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt – 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-ratiopharm® 6 mg Tabletten** noch mit möglichen Wechselwirkungen gerechnet werden.

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

#### **Schwangerschaft**

Für Bromazepam liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor.

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

Benzodiazepine dürfen während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist. Dies trifft im Besonderen für Bromazepam wegen seiner im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen niedrigen Proteinbindung zu.

Falls **Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten** 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.

Eine Vielzahl von Daten, die auf Kohortenstudien basiert, deutet 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.

Eine Benzodiazepin-Behandlung mit hohen Dosen während des zweiten und/oder dritten Schwangerschaftstrimesters führte zu einer Abnahme der aktiven Bewegungen des Fetus und Schwankungen der fetalen Herzfrequenz.

Wenn eine medizinisch notwendige Behandlung im Spätstadium der Schwangerschaft erforderlich ist, kann auch bei niedrigen Dosen das Floppy-Infant-Syndrom mit Symptomen wie axialer 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, Hypotonie, schwacher Saugreflex aufweisen, selbst wenn kein Floppy-Infant-Syndrom erkennbar ist. Das Auftreten von Entzugssymptomen nach der Geburt ist abhängig von der Halbwertszeit des Arzneimittels.

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

Bei Berücksichtigung dieser Daten kann die Anwendung von Bromazepam während der Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden, wenn die therapeutischen Indikationen und Dosierungen genau eingehalten werden.

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

#### Stillzeit

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

#### 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. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer bzw. im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von **Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten** 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.

Folgende Nebenwirkungen können auftreten:

Symptome, die mit einem Stern (\*) markiert sind, treten vorwiegend zu Beginn der Behandlung oder bei höherer Dosierung auf und bilden sich in der Regel im Laufe der weiteren Behandlung zurück.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Überempfindlichkeit, anaphylaktischer Schock, Angioödem

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Appetitzunahme

#### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Niedergeschlagenheit, Konzentrationsstörungen

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Änderungen des sexuellen Bedürfnisses (Zu- oder Abnahme der Libido)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Emotionale Dämpfung\*, Verwirrtheit\*, verringerte Aufmerksamkeit\*, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Arzneimittelmisbrauch

#### Depression

Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von **Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten** demaskiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Paradoxe Reaktionen

Die folgenden sogenannten „paradoxen Reaktionen“ wurden beobachtet: Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitation), Nervosität, Feindseligkeit, Angstzustände, Suizidalität, vermehrte Muskelspasmen, Schlafstörungen, Halluzinationen, Alpträume und lebhaftere Träume (siehe Abschnitt 4.4).

#### Abhängigkeitsentwicklung

Bromazepam besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen besteht die Gefahr

einer Abhängigkeitsentwicklung. Dies gilt nicht nur für den missbräuchlichen Gebrauch besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich (siehe Abschnitt 4.4, Abhängigkeitsentwicklung).

#### Absetzerscheinungen/Entzugssymptome

Bei Beenden der Therapie mit Bromazepam können Absetzerscheinungen (z.B. Rebound-Phänomene) bzw. Entzugssymptome auftreten (siehe 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).

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Müdigkeit, Schläfrigkeit, Mattigkeit, Benommenheit, verlängerte Reaktionszeit, Kopfschmerzen\*

#### Überhangeffekte, Tagessedierung

Am Morgen nach der abendlichen Einnahme von **Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten** muss mit Überhangeffekten und mit Tagessedierung und dadurch mit einem verminderten Reaktionsvermögen gerechnet werden.

#### Anterograde Amnesie

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

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Ataxie\*, Somnolenz\*, Schwindelgefühl\*

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In hoher Dosierung und bei längerer Anwendung von **Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten** können verlangsames oder undeutliches Sprechen (Artikulationsstörungen), Bewegungs- und Gangunsicherheiten auftreten.

#### Augenerkrankungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In hoher Dosierung und bei längerer Anwendung von **Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten** können reversible Sehstörungen (Diplopie\*, Nystagmus) auftreten.

#### Herzkrankungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Herzversagen einschließlich Herzstillstand

#### Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Hypotonie



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

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Atemdepression

Die atemdepressive Wirkung kann bei Atemwegsobstruktion und bei vorbestehenden Hirnschädigungen verstärkt in Erscheinung treten oder wenn andere atemdepressiv wirkende Medikamente gleichzeitig angewendet wurden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Übelkeit\*, Diarrhoe, Mundtrockenheit

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erbrechen\*, Verstopfung

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Allergische Hautreaktionen (Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria)

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen**

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Muskelschwäche\*

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Harnverhalt

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erschöpfung\*

**Toleranzentwicklung**

Eine Toleranzentwicklung bei längerer oder wiederholter Anwendung von **Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten** ist möglich (siehe Abschnitt 4.4).

**Untersuchungen**

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Blutdruckabfall

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

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

**Stürze, Frakturen**

Bei Patienten unter Benzodiazepin-Behandlung wurde über Stürze und Frakturen berichtet. Das Risiko ist bei Patienten, die gleichzeitig sedierende Arzneimittel oder Alkohol einnehmen, und bei älteren Menschen erhöht.

**Ältere Patienten**

Die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen ist bei älteren Patienten größer

**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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

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

**Symptome**

Benzodiazepine verursachen häufig Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung von **Bromazepam-ratiopharm® 6 mg Tabletten** ist bei alleiniger Einnahme des Arzneimittels selten lebensbedrohlich, sie kann jedoch zu 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, ausgehend und periodisch sein. Die atemdepressive Wirkung von Benzodiazepinen verstärkt bestehende respiratorische Störungen bei Patienten mit Atemwegserkrankung.

Benzodiazepine verstärken die Wirkung anderer zentralwirksamer Substanzen, einschließlich Alkohol.

**Therapie**

Die Vitalparameter des Patienten sind zu überwachen und unterstützende Maßnahmen entsprechend dem klinischen Bild des Patienten sind zu ergreifen. Insbesondere kann eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer und zentralnervöser Wirkungen erforderlich werden.

Eine weitere Resorption ist durch geeignete Maßnahmen wie z. B. die Gabe von Aktivkohle innerhalb der ersten 1–2 Stunden zu verhindern. Bei schläfrigen Patienten, die mit Aktivkohle behandelt werden, ist es unbedingt notwendig, die Atemwege freizuhalten. 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 Anwendung des Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil in Betracht zu ziehen, die jedoch nur unter engmaschiger Kontrolle des Patienten erfolgen sollte. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ca. 1 Stunde müssen die Patienten, nachdem die Wirkung von Flumazenil abgeklungen ist, unter Beobachtung bleiben. Flumazenil ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die Anfallsschwelle herabsetzen (z. B. trizyklische Antidepressiva), kontraindiziert. Zu weiteren Hinweisen zur korrekten Anwendung beachten Sie bitte die Fachinformation von Flumazenil.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytika, Benzodiazepin-Derivate  
ATC-Code: N05BA08

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.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

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

Maximale Plasmakonzentrationen werden etwa 1 Stunde nach der Applikation erreicht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 70 %. Das Verteilungsvolumen beträgt zwischen 0,6–0,9 l/kg.

Biotransformation

Bromazepam wird überwiegend hepatisch metabolisiert. Aktive Metaboliten in klinisch relevantem Ausmaß entstehen nicht. Die beiden Hauptmetaboliten sind 3-Hydroxybromazepam und 2-Amino-5-brom-benzoylpyridin.

Elimination

Unverändertes Bromazepam ist zu ca. 2 % im Urin nachweisbar. Die beiden Hauptmetaboliten 3-Hydroxybromazepam und 2-Amino-5-brom-benzoylpyridin werden in konjugierter Form hauptsächlich renal ausgeschieden (Wiederfindung 27 % bzw. 40 %). Die Eliminationshalbwertszeiten für Bromazepam und seine Metaboliten ergeben nahezu identische Werte von etwa 15–28 Stunden. Die Clearance beträgt etwa 60 ml/min.

Pharmakokinetik bei speziellen Bevölkerungsgruppen

Im Alter kann die Halbwertszeit verlängert sein.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

**Akute Toxizität**

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität wurden an verschiedenen Tierspezies untersucht. Dabei lag die LD<sub>50</sub> bei oraler Applikation 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 Hypertrophie, die als indikativ für die von Bromazepam verursachte Enzyminduktion angesehen wurde. Nebenwirkungen nach hoher Dosierung waren leichte bis mäßige Sedierung, Ataxie, vereinzelte kurze Krampfanfälle, gelegentliche Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blutserum und eine grenzwertige Erhöhung der SGPT (ALT).

**Karzinogenität**

Karzinogenitätsstudien an Ratten wiesen nicht auf ein tumor erzeugendes 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

Mikrokristalline Cellulose, Stearinsäure, Gelatine, Talkum, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid, Chinolingelb (E 104), Indigotin (E 132).

### 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

Packung mit 10 Tabletten  
Packung mit 20 Tabletten  
Packung mit 50 Tabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

27532.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
8. Mai 1995  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
1. Februar 2001

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

## 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. Eine Therapiedauer von länger als zwei Monaten ist wegen des mit der Dauer der Benzodiazepin-Einnahme steigenden Risikos einer Abhängigkeitsentwicklung nur in begründeten Ausnahmefällen möglich. 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 ausgefertigt 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.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt