

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Normoc®, 6 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 6 mg Bromazepam

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
Blassgrüne längliche Tablette mit 3 Bruchkerben.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen.

Die Anwendung von Normoc® bei behandlungsbedürftigen Schlafstörungen, die durch Angst, Spannung und Erregung bedingt sind, ist nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig tagsüber die Wirkungen von Normoc® erwünscht sind.

Hinweis:

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer 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 ½ Tbl. Normoc® (entspr. 3 mg Bromazepam) abends, etwa 1 Stunde vor dem Schlafengehen, begonnen werden.

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

Im Allgemeinen hält die Wirkung nach abendlicher Einnahme von Normoc® bis zum nächsten Abend an, so dass tagsüber zusätzliche Einnahmen nicht notwendig sind. In seltenen Fällen können jedoch zusätzliche Einnahmen von ¼ oder ½ Tabletten Normoc® (entsprechend 1,5 oder 3 mg Bromazepam), in Einzelfällen bis zu 2 Tabletten Normoc® (entsprechend 12 mg Bromazepam) am Tage erfolgen. Diese Dosissteigerung bedarf einer besonders sorgfältigen Indikationsstellung durch den Arzt. 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 dreimal 1 Tablette Normoc® (entspr. 18 mg Bromazepam) täglich möglich.

Bitte beachten Sie die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen unter 4.4.

Spezielle Dosierungshinweise:

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 Normoc® zur Nacht (entspr. 1,5 mg Bromazepam) bis maximal 1 Tablette (entspr. 6 mg Bromazepam) (siehe Abschnitt 4.4).

Die Tabletten werden mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

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

Die Dauer der Anwendung muss individuell bestimmt werden.

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

Bei chronischen Zustandsbildern richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Nach zweiwöchiger täglicher Einnahme sollte vom Arzt durch eine schrittweise Verringerung der Dosis geklärt werden, ob eine Behandlung mit Normoc® weiterhin angezeigt ist. Jedoch sollte die Behandlungsdauer von 4 Wochen nicht überschritten werden.

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

Zu beachten ist, dass nach längerdauernder Behandlung (länger als 1 Woche) beim Absetzen des Arzneimittels die Dosis schrittweise reduziert werden soll. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen und, dass zunächst Schlafstörungen bzw. Angst- und Spannungszustände, innere Unruhe und Erregung vorübergehend verstärkt wieder auftreten können. (siehe Abschnitt 4.4. Absetzerscheinungen/Entzugssymptome).

4.3 Gegenanzeigen

Normoc® darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Bromazepam, andere Benzodiazepine oder

einen der in Abschnitt 6.1 genannten Bestandteile,

- Abhängigkeitsanamnese, wie Drogen-, Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeit,
- akuter Vergiftung mit Alkohol, Schlaf- oder Schmerzmitteln sowie Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium),
- Myasthenia gravis,
- Schwerer Ateminsuffizienz,
- Schlafapnoe-Syndrom,
- Schwerer Leberinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Normoc® darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- spinalen und zerebellaren Ataxien
- schweren Leberschäden (z.B. cholestatischem Ikterus)

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

Bitte beachten Sie die Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln am Ende dieses Textes.

Kinder und Jugendliche

Über die Anwendung von Normoc® 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.

Ältere Patienten

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

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).

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 und/ oder psychotherapeutischer Unterstützung erfolgt (Suizidgefahr).

Eine niedrigere Dosis wird 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).

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.

Neuerdings geben Missbrauch und Abhängigkeit auch bei niedriger Dosierung Anlaß zur Besorgnis. Benzodiazepine werden nach derzeitigen Erkenntnissen nicht primär zu häufig, sondern zu lange Zeit verordnet. Deshalb sind die Ärzte aufgerufen, die im Anschluss an diese Fachinformation angegebenen Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln zu berücksichtigen.

Absetzerscheinungen/Entzugssymptome

Insbesondere beim Beenden einer längeren Behandlung kann es zu Entzugssymptomen kommen. Diese können sich in Schlafstörungen, vermehrtem Träumen, Kopfschmerzen, 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 Normoc® führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände 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.

Eine fortgesetzte Anwendung sollte nur bei zwingender Indikation nach sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens gegen das Risiko von Gewöhnung und Abhängigkeit erfolgen.

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.

Psychische und paradoxe Reaktionen

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral wirksamer Arzneimittel (z.B. Neuroleptika, Tranquillizer oder Sedativa Antidepressiva, Lithium-Präparate, Hypnotika, Narkoanalgetika, Anästhetika, Anxiolytika, Antiepileptika, sedierende Antihistaminika) kann es zu einer wechselseitigen Verstärkung der sedierenden, respiratorischen und hämodynamischen Wirkungen kommen. Dies gilt insbesondere auch für gleichzeitigen Alko-

holgenuss, durch den die Wirkungen von Bromazepam in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt werden können. Alkohol ist deshalb bei einer Behandlung mit Normoc® zu meiden.

In Kombination mit Narkoanalgetika kann es außerdem zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung kommen, was eine Abhängigkeitsentwicklung fördern kann.

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

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

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

Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die Enzyme des Cytochrom P 450 hemmen, wie beispielsweise Cimetidin oder Omeprazol, kann die Wirkung von Normoc® verstärkt und/oder verlängert werden (verlängerte Eliminationshalbwertszeit).

Normoc® sollte nur mit Vorsicht mit bestimmten Mittel zur Behandlung der Narkolepsie (4-Hydroxybutansäure) genommen werden, da das Risiko einer Atemdepression verstärkt wird.

Daher sollte der behandelnde Arzt vor Beginn der Behandlung mit Normoc® abklären, ob entsprechende Dauerbehandlungen bestehen. In solchen Fällen ist, insbesondere zu Beginn der Behandlung, besondere Vorsicht geboten.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Das Mißbildungsrisiko beim Menschen nach Einnahme therapeutischer Dosen von

Systemorganklasse	Häufigkeit			
	Sehr Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitsteigerung		
Psychiatrische Erkrankungen	Niedergeschlagenheit,	Zu- oder Abnahme des sexuellen Verlangens		Verwirrtheit, Emotionale Dämpfung
Erkrankungen des Nervensystems	Anterograde Amnesie (verbunden mit unangemessenen Verhalten), Somnolenz (Müdigkeit, Schläfrigkeit), Benommenheit, Kopfschmerzen, Tagesseidierung, vermindertes Reaktionsvermögen, verlängerte Reaktionszeit, Konzentrationsstörungen	Ataxie, Schwindelgefühl		Bewegungs- und Gangunsicherheit, Verringerte Aufmerksamkeit, Artikulationsstörungen,
Augenerkrankungen				Sehstörungen (Doppelbilder, verschwommenes Sehen, Nystagmus)
Herzerkrankungen				Herzstillstand, Herzversagen
Erkrankungen des Gefäßsystems				Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Atemdepression		
Erkrankungen des Gastrointestinal-Trakts		Übelkeit, Diarrhoe, Mundtrockenheit		Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautreaktionen (Exantheme)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelschwäche		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Überhangeffekte, Mattigkeit, Toleranzentwicklung			Erhöhte Sturz- und Frakturgefahr (insbesondere bei älteren Patienten oder wenn Bromazepam nicht nach Vorschrift eingenommen wurde)
Untersuchungen		Blutdruckabfall		

Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft scheint gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten ergaben. Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierung und Vergiftungen liegen vor.

Bei Einnahme von Benzodiazepinen in der Schwangerschaft in hohen Dosen oder über einen längeren Zeitraum kann es durch Gewöhnung und Abhängigkeit zu postnatalen Entzugserscheinungen beim Kind (Hyperaktivität, Erregbarkeit, Hypotonie, schwacher Saugreflex etc.) kommen. Eine Anwendung in der Spätschwangerschaft oder zum Geburtstermin kann beim Neugeborenen zum Auftreten des „Floppy-Infant-Syndrom“ führen: Mögliche Symptome sind Ateminsuffizienz, Hypothermie, herabgesetzte Muskelspannung und Trinkschwäche.

Frauen im gebärfähigem Alter

Falls Bromazepam 6 mg 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 Patientinnen im gebärfähigen Alter auffordern, eine während der Behandlung mit Normoc® eintretende Schwangerschaft oder einen bestehenden Kinderwunsch sofort mitzuteilen und im gegebenen Fall über eine Weiterführung bzw. einen Abbruch der Behandlung nach den im Abschnitt 4.4. und unten unter „Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung“ genannten Kriterien entscheiden.

Anwendung in der Stillzeit:

Untersuchungen zum Übergang von Bromazepam in die Muttermilch liegen nicht vor, es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass Benzodiazepine aufgrund ihrer Lipophilie in die Muttermilch sezerniert werden. Da nicht bekannt ist, ob über die Muttermilch aufgenommenes Bromazepam im Säugling pharmakologisch wirksame Konzentrationen erreicht, sollte unter einer Bromazepam-Therapie nicht gestillt werden.

Fertilität

Für Bromazepam liegen keine klinischen Daten über die Auswirkung auf die Fertilität vor.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen und die Muskelfunktion so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder nach unzureichender Schlafdauer.

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

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Normoc® 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 Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht bekannt)

Folgende Nebenwirkungen können auftreten (Tabelle S. 3):

- Bei Patienten mit Atemwegsobstruktionen und mit Hirnschädigungen kann eine Atemdepression auftreten. 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). 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. Die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen ist bei älteren Patienten größer; bei diesen ist wegen der muskelrelaxierenden Wirkung Vorsicht (Sturzgefahr!) angezeigt.
- Weiterhin besteht die Möglichkeit des Auftretens „paradoxe“ Reaktionen, wie erhöhte Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitation), Nervosität, Feindseligkeit, Angstzustände, Schlafstörungen, Alpträume und lebhaftere Träume, akute Erregungszustände, Suizidalität, vermehrte Muskelspasmen, Ein- und Durchschlafstörungen sowie von Halluzinationen. Beim Auftreten derartiger Reaktionen sollte die Behandlung mit Normoc® beendet werden.
- Bei Patienten mit durch Angstzuständen überlagerten Depressionen kann es unter der Behandlung mit Benzodiazepinen, auch wenn diese nicht primär zur Anxiolyse eingesetzt werden, nach Reduzierung der Angst zu einem so starken Hervortreten der depressiven Symptomatik kommen, dass suizidale Tendenzen erkennbar werden, so dass entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen sind (Demaskierung der Depression).
- Durch plötzliches Absetzen der Therapie nach längerer täglicher Anwendung von Normoc® können Schlafstörungen und vermehrtes Träumen auftreten. Angst, Spannungszustände sowie Erregung und innere Unruhe können sich verstärkt wieder einstellen. Die Symptomatik kann sich in Zittern und Schwitzen äußern und bis zu bedrohlichen körperlichen und seelischen Reaktionen, wie Krampfanfällen, symptomatischen Psychosen (z.B. Entzugsdelir) steigern (siehe auch Abschnitt 4.4. und 4.5).

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

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: <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 einer Überdosierung:

Benzodiazepine verursachen häufig Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nyctagmus. Weitere Symptome sind Müdigkeit, Hypotonie, Sehstörungen, bei höheren Dosen Tiefschlaf bis zur Bewusstlosigkeit, Atemdepression, Kreislaufkollaps.

Eine Überdosierung von Normoc® 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, ausgedehnter 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 einer Überdosierung:

Eine Intensivüberwachung ist dringend geraten. 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 und einer frühzeitig erkannten Intoxikation kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Dies wird jedoch nicht als eine Routinemaßnahme empfohlen.

Bei Hypotonie können periphere Kreislaufmittel vom Noradrenalin-Typ und Volumensubstitution eingesetzt werden. Bei Ateminsuffizienz, die auch durch periphere Muskelrelaxierung bedingt sein kann, assistierte Beatmung.

Morphinantagonisten sind kontraindiziert. Hämo- und Peritonealdialyse können, wenn Mischintoxikationen nicht auszuschließen sind, sinnvoll sein. Über den Effekt der Hämo- oder Perfusion über Aktivkohle liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Es besteht die Möglichkeit der Anwendung des Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil (Anexate®) bei schwerer ZNS-Depression, die jedoch nur unter engmaschiger Kontrolle erfolgen sollte. Es muss mit der Entwicklung von Krämpfen gerechnet werden. 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 (Anexate®).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Anxiolytika
Benzodiazepin-Derivate
ATC-Code: N05BA08

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Maximale Plasmakonzentrationen werden etwa 1 bis 2 Stunden nach der Applikation erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt 70 %.

Das Verteilungsvolumen beträgt zwischen 0,6–0,9 l/kg, die Clearance etwa 60 ml/min.

Biotransformation

Bromazepam wird überwiegend hepatisch metabolisiert. Aktive Metaboliten in klinisch relevantem Ausmaß entstehen nicht. Die beiden Hauptmetaboliten 3-Hydroxybromazepam und 2-Amino-5-brombenzoyl-pyridin werden in konjugierter Form hauptsächlich renal ausgeschieden. Die

unveränderte Substanz ist zu ca. 2 % im Urin nachweisbar.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeiten für Bromazepam und seine Metaboliten ergeben nahezu identische Werte von etwa 15–28 Stunden.

Pharmakokinetische Zusammenhänge

Im Alter kann die Halbwertszeit verlängert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität

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

Chronische Toxizität

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

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).

Tumorerzeugendes Potential

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 Potential von Bromazepam.

Reproduktionstoxikologie

Untersuchungen über eine Plazentapassage von Bromazepam liegen nicht vor. Die Proteinbindung von Bromazepam im Plasma ist wesentlich geringer als die anderer Benzodiazepine, so dass davon ausgegangen werden kann, dass ein hoher Anteil von Bromazepam in der Lage ist, die Plazenta zu passieren.

Das Missbildungsrisiko beim Menschen bei Einnahme therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft scheint gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten ergaben. Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierung und Vergiftung liegen vor (siehe Abschnitt 4.6).

Teratogenität

Ergebnisse tierexperimenteller Studien: Bromazepam war nach rektaler Applikation beim Kaninchen in Dosen von 1, 10 und 40 mg/kg KG und bei der Ratte in Dosen von

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

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

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Normoc® beträgt 5 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP zu 10 Tabletten N 1
OP zu 20 Tabletten N 2
OP zu 50 Tabletten N 3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Pharma GmbH
Eberhard-Finckh-Str. 55
89075 Ulm

Telefon: (0731) 7047-0
Fax: (0731) 7047-297

24 Stunden-Telefondienst für Notfälle:
(0731) 44011

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2961.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.02.1983/12.03.2003

10. STAND DER INFORMATION

August 2013

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 Wiederauftretender 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