

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

(FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lexotanil 3 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 3 mg Bromazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 94,4 mg Laktose-Monohydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Runde blassrote, leicht gesprenkelte Tabletten mit einer Bruchrille auf der einen und der Prägung | 3 auf der anderen Seite.

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.

Der Einsatz von Bromazepam als Schlafmittel ist nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig eine angst- und spannungslösende Wirkung am Tage erforderlich ist.

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

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 und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung und Dauer der Anwendung müssen an das jeweilige Ansprechen auf die Behandlung, an das Anwendungsgebiet und die Schwere der Krankheit angepasst werden. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so klein und die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich zu halten. Wegen großer Empfindlichkeitsunterschiede ist mit möglichst niedriger Dosis zu beginnen und dann langsam bis zur optimal wirksamen und verträglichen Dosis zu steigern (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene

Durchschnittliche Dosierung bei ambulanter Behandlung

In der ambulanten Therapie genügt bei vielen Patienten eine Tagesdosis von 3 mg Bromazepam, die als Einzeldosis etwa eine Stunde vor dem Schlafengehen eingenommen werden soll; diese Dosis kann bei Bedarf auf 6 mg erhöht werden. Im Allgemeinen hält die Wirkung nach abendlicher Einnahme von Bromazepam bis zum nächsten Abend an, so dass tagsüber zusätzliche Einnahmen nicht notwendig sind. Werden bei dieser Dosierung die gewünschten Wirkungen nicht erzielt, kann die Dosierung auf bis zu dreimal täglich 1,5 - 3 mg gesteigert werden. Höhere Dosierungen sind nur in seltenen Fällen notwendig (z.B. bei psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen) und erfolgen in der Regel im Krankenhaus.

In schweren Fällen, insbesondere bei stationärer Behandlung

Bei schweren Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen ist eine schrittweise Dosissteigerung auf 6 mg bis maximal 12 mg täglich, verteilt auf mehrere Einzeldosen, möglich (entsprechen 2 bis maximal 4 Lexotanil 3 mg Tabletten täglich).

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 Ateminsuffizienz sowie eingeschränkter Nierenfunktion sind wegen der individuellen Unterschiede in der möglicherweise erhöhten Empfindlichkeit und der veränderten Pharmakokinetik niedrigere Dosen erforderlich. Sie erhalten in der Regel die Hälfte der oben angegebenen Tagesdosierung, d.h. anfangs ½ Tablette Lexotanil 3 mg zur Nacht (entsprechend 1,5 mg Bromazepam) bis maximal 2 Tabletten Lexotanil 3 mg (entsprechend maximal 6 mg Bromazepam) (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung dürfen nicht mit Lexotanil Tabletten behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). 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

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind am besten vor oder während der Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Bei der Anwendung als Hypnotikum soll die Einnahme nicht auf vollem 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. Bromazepam soll nur so kurz und in so niedriger Dosierung wie absolut notwendig angewendet werden.

Bei akuten Krankheitsbildern soll die Anwendung von Bromazepam auf Einzelgaben oder auf wenige Tage beschränkt werden.

Bei chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Nach zweiwöchiger täglicher Einnahme soll vom Arzt durch eine schrittweise Verringerung der Dosis geklärt werden, ob eine weitere Behandlung mit Bromazepam angezeigt ist.

Jedoch soll auch bei chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen die Behandlungsdauer von 8 – 12 Wochen inklusive einer Ausschleichphase nicht überschritten werden.

Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus soll nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes des Patienten durch einen Spezialisten erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Abhängigkeitsanamnese
- schwere respiratorische Insuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- schwere Leberfunktionsstörung, da Benzodiazepine bei diesen Patienten Enzephalopathie auslösen können
- Myasthenia gravis
- schwere Schockzustände
- akute Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel-, sowie Psychopharmakaintoxikation
- Neugeborene in den ersten 30 Lebenstagen (wegen der funktionellen Unreife des Stoffwechsels)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Verträglichkeit

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

Gleichzeitige Einnahme mit Alkohol und/oder Opioiden bzw. zentral dämpfenden Arzneimitteln

Die gleichzeitige Einnahme von Bromazepam mit Alkohol und/oder Opioiden bzw. anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln sollte vermieden werden, da sich dadurch die Wirkung von Bromazepam potenzieren kann. Dies kann sich äußern durch Erscheinungen wie starke Sedierung und klinisch relevante respiratorische und/oder kardiovaskuläre Depression, welche zu Koma oder Tod führen kann (siehe Abschnitt 4.5 und 4.9). Aufgrund dieser Risiken sollte die gleichzeitige Verschreibung von Arzneimitteln mit sedierender Wirkung wie Benzodiazepinen (z.B. Lexotanil) und Opioiden nur jenen Patienten vorbehalten sein, für welche es keine alternativen Behandlungsmethoden gibt.

Sollte Lexotanil gemeinsam mit Opioiden angewendet werden, sollte die niedrigst mögliche Dosis verschrieben werden und die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten engmaschig auf mögliche Anzeichen und Symptome von respiratorischer Depression und Sedierung überwacht werden. Ebenfalls sollen Patienten und deren Betreuungspersonen auf diese möglichen Anzeichen geschult sein.

Toleranz

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

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen kann zur physischen und psychischen Abhängigkeit führen. Das Risiko der Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung; es ist auch größer bei Patienten mit der Anamnese eines Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittel-Missbrauchs. Daher sollte Lexotanil nur mit besonderer Vorsicht an Patienten mit

Alkohol- oder Arzneimittel-Missbrauch in der Anamnese verabreicht werden. Von Missbrauch wurde häufiger bei jenen Personen berichtet, die gleichzeitig mehrere Substanzen missbräuchlich verwenden (Polykonsum).

Entzugerscheinungen

Liegt Abhängigkeit vor, führt das abrupte Absetzen von Bromazepam zum Auftreten von Entzugerscheinungen. Um diese zu vermeiden soll Bromazepam nicht plötzlich abgesetzt, sondern unter stufenweiser Dosisreduktion ausgeschlichen werden.

Das Risiko für das Auftreten eines Entzugssyndroms nimmt zu, wenn

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

Den Patienten ist mitzuteilen, dass bei abruptem Absetzen vor allem hoher Dosen Entzugerscheinungen provoziert werden können. Diese können umfassen: Kopf- und Muskelschmerzen, starke Angstgefühle, Spannung, Unruhe, Verwirrung, Reizbarkeit, Schwitzen, Tremor, Palpitationen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, 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 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"), bei dem die Symptome, die zur Anwendung von Bromazepam geführt haben, vorübergehend in verstärkter Form wiederkehren, kann ebenfalls bei Behandlungsabbruch auftreten. Es kann von Reaktionen wie Stimmungsveränderung, Angst, Schlaflosigkeit 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 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. Es soll nur so kurz und in so niedriger Dosierung wie absolut notwendig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Therapiedauer sollte 8 - 12 Wochen (inklusive ausschleichender Absetzung) nicht überschreiten. Eine Verlängerung der Behandlungsdauer über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne neuerliche Evaluierung des Krankheitszustandes des Patienten vorgenommen werden.

Es empfiehlt sich, die Patienten zu Behandlungsbeginn darüber aufzuklären, dass die Therapie nur von begrenzter Dauer sein wird. Des Weiteren soll der Patient genau informiert werden, 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, sollten 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 Entzugerscheinungen auftreten können.

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, sollten Patienten darauf achten, dass sie nach Einnahme des Arzneimittels 7 - 8 Stunden ununterbrochen schlafen können. Für Bromazepam sind Fälle von Amnesie bei einer Dosierung von 6 mg dokumentiert. Die Amnesie kann mit unangemessenem Verhalten einhergehen (siehe Abschnitt 4.8).

Psychiatrische und paradoxe Reaktionen

Es ist bekannt, dass paradoxe Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Angst, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Albträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere unerwünschte Wirkungen auf das Verhalten während der Behandlung mit Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen auftreten können. Beim Auftreten solcher Symptome sollte Bromazepam abgesetzt werden. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten paradoxer Reaktionen ist bei Kindern und älteren Patienten größer (siehe Abschnitt 4.8).

Besondere Patientengruppen

Benzodiazepine sollten nicht als *Monotherapie* zur Behandlung einer Depression oder zur Behandlung von Angstzuständen im Rahmen eines depressiven Syndroms angewendet werden, da bei einem solchen Vorgehen die Gefahr der Präzipitation eines Suizids besteht. Bromazepam muss mit Vorsicht eingesetzt werden, die Verschreibung sollte bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen eines depressiven Syndroms oder suizidalen Tendenzen nur eingeschränkt (kleine Packungsgröße) erfolgen. Benzodiazepine sollten nicht zur primären Behandlung psychotischer Erkrankungen angewendet werden.

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 Lexotanil 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. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen darf nur bei zwingender Indikation und sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. 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.

Laktose

Die Tabletten enthalten Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Opioide

Durch die gleichzeitige Anwendung von Bromazepam mit Opioiden bzw. anderen zentral wirkenden Arzneimitteln, einschließlich Alkohol, ist der zentral dämpfende Effekt verstärkt und das Risiko von Sedierung, kardiorespiratorischer Depression, Koma und Tod erhöht (siehe Abschnitt 4.9). Die Dosierung und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten daher begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Dies gilt insbesondere für ältere Patienten. Daher haben Patienten, die mit Bromazepam behandelt werden, den Genuss von Alkohol zu vermeiden.

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kann beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 4.7).

Bei der Kombination von Bromazepam mit anderen zentral wirkenden Substanzen wie Antipsychotika (Neuroleptika), Sedativa, Tranquilizer, Anxiolytika, Antidepressiva, Lithium-Präparate, Hypnotika, Antikonvulsiva, sedierenden H₁-Antihistaminika, Opioide (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).

Bei gleichzeitiger Anwendung von narkotischen Analgetika kann eine Verstärkung der Euphorie auftreten, wodurch ein Anstieg der psychischen Abhängigkeit resultiert.

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Arzneimitteln mit atemdepressiver Wirkung, wie Opioide (Analgetika, Antitussiva, Arzneimittel zur substitutiven Behandlung); dies gilt besonders für ältere Patienten.

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 Lexotanil noch mit möglichen Wechselwirkungen gerechnet werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Es besteht die Möglichkeit, dass Substanzen, die wichtige oxidative hepatische Enzyme hemmen, die Wirkung von Benzodiazepinen erhöhen. Da es zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Bromazepam kommt, ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Verabreichung von Bromazepam mit starken CYP3A4 Inhibitoren (z.B. Azolantimykotika, Proteaseinhibitoren oder manche Makrolide), eine erhebliche Dosisreduktion sollte in Betracht gezogen werden.

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 Lexotanil nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Bromazepam in der Schwangerschaft ist nicht erwiesen. Obwohl keine spezifischen klinischen Daten für Bromazepam vorliegen, zeigt ein großer Datensatz (basierend auf Kohortenstudien) kein erhöhtes Risiko von Missbildungen im Zusammenhang mit einer Benzodiazepin-Exposition im ersten Trimester. Einige epidemiologische Fallkontrollstudien haben ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten aufgezeigt. Die Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit einer Gaumenspalte nach Benzodiazepin-Exposition der Mutter zu gebären, ist kleiner als 2:1000 verglichen mit der erwarteten Rate solcher Defekte von etwa 1:1000 in der Allgemeinbevölkerung.

Eine Zusammenstellung spontan gemeldeter unerwünschter Wirkungen zeigte keine größere Häufigkeit als es bei einer ähnlichen, unbehandelten Gruppe erwartet werden könnte. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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 Bromazepam während des 2. und/oder 3. Trimesters der Schwangerschaft wurden verminderte Kindesbewegungen und veränderliche fötale Herzrhythmen aufgezeigt.

Ist die Anwendung von Bromazepam aus medizinischer Sicht während des letzten Trimesters der Schwangerschaft zwingend notwendig, so kann selbst bei geringer Dosierung bei Neugeborenen das „floppy-infant-syndrome“ auftreten (axiale Hypotonie, herabgesetzte Muskelspannung; Trinkschwäche, die 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 Tremor 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 unbedingt notwendig, sind hohe Dosierungen zu vermeiden. Das Neugeborene ist auf die Entwicklung von Entzugserscheinungen und/oder 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

Bromazepam gelangt in die Muttermilch. Daher wird das Stillen während einer Behandlung mit Bromazepam nicht empfohlen.

Fertilität

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

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

Sedierung, Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit und verschlechterte Muskelfunktion beeinflussen die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nachteilig. 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

(1) Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Bei der Anwendung als Schlafmittel kann es zur Tagesedierung kommen.

Weitere Symptome sind unerwünscht starke Sedierung, Muskelrelaxation und - insbesondere bei älteren und körperlich geschwächten Patienten - Benommenheit, Behinderung des Erinnerungs- und Merkvermögens, Ataxie, Gangstörungen oder Verwirrtheit.

(2) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Hypersensitivität, anaphylaktischer Schock, Angioödem
Psychiatrische Erkrankungen	
Nicht bekannt	Verwirrungszustände und Desorientiertheit*, emotionale Störungen und Stimmungsveränderungen*, Libidostörungen bzw. Veränderungen der Libido, Abhängigkeit**, Missbrauch**, Entzugserscheinungen**; Depression; paradoxe Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Wahnideen, Albträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten**, Nervosität, Angst, abnormale Träume, Hyperaktivität; anterograde Amnesie**, beeinträchtigtetes Erinnerungsvermögen, Apathie, affektive Verflachung, Verwirrung, Reizbarkeit. Unruhe, Aggressivität, Wutanfälle und andere unerwünschte Wirkungen auf das Verhalten sind unter Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen beschrieben worden. Beim Auftreten solcher Symptome sollte Bromazepam abgesetzt werden. Diese Reaktionen können schwerwiegend ausfallen. Die Wahrscheinlichkeit für 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*, Kopfschmerz*, Seh- und Sprechstörungen, Schläfrigkeit*, Ataxie*, verminderte Aufmerksamkeit*
Herzerkrankungen/Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	Hypotonie, Herzinsuffizienz/Herzversagen einschließlich Herzstillstand
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Nicht bekannt	respiratorische Depression

Augenerkrankungen	
Nicht bekannt	Diplopie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Nicht bekannt	Nausea*, Erbrechen*, Mundtrockenheit, Schluckbeschwerden, Obstipation oder Durchfall
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Exanthem, Hautreaktionen, Juckreiz, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Muskelschwäche*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Harnverhalten
Endokrine Erkrankungen	
Nicht bekannt:	leichtere Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen	
Häufig	Müdigkeit*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Nicht bekannt	Stürze, Brüche***

* Diese Nebenwirkungen treten hauptsächlich am Beginn der Therapie auf und klingen meist im Verlauf der Therapie ab.

** siehe Abschnitte 4.4

*** Es liegen Berichte vor, dass es bei Patienten, die Benzodiazepine einnehmen, zu Stürzen und Knochenbrüchen gekommen ist. Das Risiko für Stürze und Knochenbrüche ist bei Patienten, die gleichzeitig sedierende Arzneimittel (einschließlich Alkohol) einnehmen, und bei älteren Patienten erhöht.

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 ist häufiger bei Patienten, die gleichzeitig mehrere Substanzen missbräuchlich verwenden (Polykonsum), 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

Das allgemeine Erscheinungsbild einer Benzodiazepin-Überdosierung ist gekennzeichnet durch Müdigkeit, Schläfrigkeit, Verwirrung, Lethargie, Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus.

Eine Überdosierung ist selten lebensbedrohend, wenn Bromazepam alleine eingenommen wird, kann jedoch zu undeutlichem Sprechen, Areflexie, Apnoe, Hypotension, kardiorespiratorischer Depression und Koma und sehr selten auch zum Tod führen. Sollte ein Koma auftreten, hält dies meist ein paar Stunden an, kann aber auch protrahiert und zyklisch auftreten, besonders bei älteren Patienten. Die atemdepressive Wirkung von Benzodiazepinen ist bei Patienten gravierender, die an Atemwegserkrankungen leiden.

Benzodiazepine erhöhen die Wirkung anderer zentral dämpfender Arzneimittel einschließlich Alkohol.

Therapie

Entsprechend des klinischen Zustandes 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.

Bei der Behandlung jeglicher Arzneimittelüberdosierung sollte daran gedacht werden, dass möglicherweise mehrere Wirkstoffe eingenommen wurden. Im Falle einer Kombination mit anderen zentral dämpfenden Substanzen kann eine Magenspülung notwendig sein, 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 engmaschiger Überwachung verabreicht werden darf. Flumazenil hat eine kurze Halbwertszeit (ca. 1 Stunde), daher müssen Patienten nach der Flumazenil-Gabe solange überwacht werden, bis die Wirkung nachgelassen hat. Flumazenil muss mit extremer Vorsicht in Gegenwart von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen (z.B. trizyklische Antidepressiva), eingesetzt werden. Die Anwendung von Flumazenil soll bei Epilepsiepatienten sowie Patienten mit einer Benzodiazepinabhängigkeit vermieden werden.

Für weitere Informationen zur richtigen Anwendung von Flumazenil siehe Fachinformation für Flumazenil.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Anxiolytika, Benzodiazepinderivat,
ATC-Code: N05BA08

Die zentrale Wirkung von Benzodiazepinen wird durch eine Verstärkung der GABAergen Neurotransmission an inhibitorischen Synapsen vermittelt. In Gegenwart von Benzodiazepinen ist durch positive allosterische Modulation die Affinität des GABA-Rezeptors zum Neurotransmitter verstärkt, mit dem Resultat einer erhöhten Wirkung von freigesetztem GABA auf den postsynaptischen transmembranen Chlorid-Ionenfluss.

Bromazepam löst in niedriger Dosierung gezielt Angst, Spannung und Nervosität. Bei hoher Dosierung wirkt Bromazepam sedierend und muskelrelaxierend.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Bromazepam schnell und zu einem Anteil von etwa 85 % resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 2 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit der Bromazepam Tablette beträgt 60 %.

Die Bioverfügbarkeit von Bromazepam kann durch Nahrung verringert werden, wobei eine klinische Relevanz nicht nachgewiesen ist. Das Ausmaß der Resorption bleibt bei Mehrfachdosierungen von Bromazepam konstant, vorhersagbare Gleichgewichtskonzentrationen konnten beobachtet werden und bestätigen die lineare Kinetik des Arzneimittels. Das Gleichgewicht der Plasmakonzentrationen wird nach ungefähr 5 – 9 Tagen erreicht. Nach mehreren oralen 3-mg-Dosen, die dreimal täglich verabreicht worden sind, lag die durchschnittliche maximale Gleichgewichtskonzentration von Bromazepam bei 120 ng/ml und war um das 3- bis 4-fache höher, als es bei einer Einzeldosis von 3 mg beobachtet werden konnte.

Verteilung

Bromazepam wird nach Resorption schnell im Körper verteilt. Durchschnittlich 70 % von Bromazepam sind durch hydrophobe Wechselwirkung an Plasmaproteine gebunden; Bindungspartner sind Albumin und α -1-saures-Glykoprotein. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 50 Liter.

Biotransformation

Bromazepam wird weitgehend in der Leber metabolisiert. Es werden keine Metaboliten gebildet, die eine längere Halbwertszeit als der Ausgangswirkstoff haben. Mengenmäßig dominieren 2 Metabolite, 3-Hydroxybromazepam (weniger wirksam als Bromazepam) und 2-(2-Amino-5-brom-3-hydroxybenzoyl)-pyridin (unwirksam), die ihrerseits hauptsächlich in konjugierter Form im Urin ausgeschieden werden.

Bromazepam wird, zumindest zu einem Teil, durch Cytochrom P450 (CYP450) metabolisiert. Allerdings wurden die spezifischen CYP Isoenzyme, die beteiligt sind, noch nicht identifiziert. Beobachtungen, dass ein starker CYP3A4 Inhibitor (Itraconazol) und ein mäßiger CYP2C9 Inhibitor keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Bromazepam hatten, lassen vermuten, dass die Beteiligung dieser Isoenzyme nicht umfangreich ist. Die starke Wechselwirkung mit Fluvoxamin deutet auf eine Mitwirkung von CYP1A2 hin (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Bromazepam hat eine Eliminations-Halbwertszeit von ca. 20 Stunden und die Clearance beträgt ca. 40 ml/min.

Metabolisierung ist der hauptsächliche Ausscheidungsweg des Arzneimittels. Die Wiederfindungsraten im Harn betragen nur 2 % für unverändertes Bromazepam und 27 % bzw. 40 % für die Glukuronidkonjugate der beiden Metaboliten.

Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten können die Höchstkonzentrationen signifikant höher, das Verteilungsvolumen geringer, der serumfreie Anteil erhöht und die Clearance niedriger sein. Daher kann auch die Eliminations-Halbwertszeit verlängert sein. Das deutet darauf hin, dass Gleichgewichtskonzentrationen von Bromazepam bei jeder beliebigen Dosierungsrate bei älteren Patienten durchschnittlich nahezu doppelt so hoch sein werden wie bei jüngeren Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

Es wurde keine formale pharmakokinetische Studie durchgeführt und es wurden keine Populations-PK-Daten von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen gesammelt.

Leberfunktionsstörungen

Es wurde keine formale pharmakokinetische Studie durchgeführt und es wurden keine Populations-PK-Daten von Patienten mit Leberfunktionsstörung gesammelt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität

Es gab keine Hinweise auf kanzerogene Wirkungen.

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 bei 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

Laktose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Talk, Magnesiumstearat, rotes Eisenoxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 20 und 50 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 16.224

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. März 1978

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

März 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, Anordnung der wiederholten Abgabe verboten gemäß § 10 Absatz 4 Psychotropenverordnung.