



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lexotanil® 6 mg

Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 6 mg Bromazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: enthält Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Oliv-grüne bis gelb-grüne Oblong-Tablette mit drei symmetrischen Bruchkerben auf jeder 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 Lexotanil 6 mg 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 Lexotanil 6 mg (entsprechend 3 mg Bromazepam) abends, etwa 1 Stunde vor dem Schlafengehen, begonnen werden.

Die Dosis kann auf 1 Tablette Lexotanil 6 mg (entsprechend 6 mg Bromazepam) gesteigert werden.

Im Allgemeinen hält die Wirkung nach abendlicher Einnahme von Lexotanil 6 mg 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 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 dreimal 1 Tablette

Lexotanil 6 mg (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 Lexotanil 6 mg zur Nacht (entsprechend 1,5 mg Bromazepam) bis maximal 1 Tablette Lexotanil 6 mg (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.

Die Dauer der Anwendung muss individuell bestimmt werden.

Bei akuten Krankheitsbildern sollte die Anwendung von Lexotanil 6 mg 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 Lexotanil 6 mg 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 Lexotanil 6 mg die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.3 Gegenanzeigen

Lexotanil 6 mg 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.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lexotanil 6 mg 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.

Lexotanil 6 mg 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 Lexotanil 6 mg 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.

#### Risikopatienten

Benzodiazepine werden nicht zur primären Behandlung von Psychosen empfohlen.

Benzodiazepine sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewendet werden. Unter Umständen kann die depressive Symptomatik verstärkt werden, wenn keine geeignete Behandlung der Grunderkrankung mit Antidepressiva erfolgt (Suizidgefahr).

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

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

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Lexotanil 6 mg nicht einnehmen.

#### 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, 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 Lexotanil 6 mg 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.

**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**

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychischen sowie so-

nannten „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**Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

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

Bei gleichzeitiger Einnahme von Omeprazol können Veränderungen der Wirkungsstärke von Lexotanil 6 mg ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lexotanil 6 mg mit folgenden Arzneimitteln kann es zu gegenseitiger Verstärkung der sedierenden, respiratorischen und hämodynamischen Wirkungen kommen:

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

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

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.

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 6 mg 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 Lexotanil 6 mg wegen seiner im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen niedrigen Proteinbindung zu.

Falls Lexotanil 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.

Das Missbildungsrisiko beim Menschen nach 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 Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen liegen vor.

Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft über längere Zeit Benzodiazepine eingenommen haben, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Diese Kinder zeigen Entzugssymptome in der Postpartalphase.

Wenn aus zwingenden Gründen Lexotanil 6 mg in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie Ateminsuffizienz, Hypothermie, herabgesetzte Muskelspannung, Hypotonie und Trinkschwäche (floppy-infant-syndrome) zu erwarten.

**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.

**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 Lexotanil 6 mg 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:

**Herzkrankungen:**

Herzversagen einschließlich Herzstillstand.

**Erkrankungen des Nervensystems:**

Somnolenz, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ataxie.

Am Morgen nach der abendlichen Einnahme von Lexotanil 6 mg muss mit Überhangeffekten und Tagessedierung und dadurch mit einem verminderten Reaktionsvermögen gerechnet werden.

In hoher Dosierung und bei längerer Anwendung von Lexotanil 6 mg können verlangsames oder undeutliches Sprechen (Artikulationsstörungen) auftreten. Eine anterograde Amnesie kann bei einer Behandlung mit Benzodiazepinen in therapeutischen Dosierungen auftreten und ist für Bromazepam 6 mg dokumentiert. Das Risiko des Auftretens dieser Nebenwirkung steigt mit höheren Dosierungen. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4).

**Augenerkrankungen:**

In hoher Dosierung und bei längerer Anwendung von Lexotanil 6 mg können reversible Sehstörungen (Diplopie, Nystagmus) auftreten.

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

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:**

Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:**

Allergische Hautreaktionen.

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:**

Muskelschwäche.

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:**

Appetitzunahme.

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

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.

**Gefäßerkrankungen:**

Hypotonie.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:**

Eine Toleranzentwicklung bei längerer oder wiederholter Anwendung von Lexotanil 6 mg ist möglich (siehe Abschnitt 4.4).

**Psychiatrische Erkrankungen:**

Emotionale Dämpfung, Konzentrationsstörungen, Verwirrtheit, verringerte Aufmerk-

samkeit, Änderungen des sexuellen Bedürfnisses (Zu- oder Abnahme der Libido). Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Lexotanil 6 mg demaskiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden sogenannten „paradoxen Reaktionen“ wurden beobachtet: Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitation), Nervosität, Feindseligkeit, Angstzustände, Schlafstörungen, Alpträume und lebhaftere Träume (siehe Abschnitt 4.4). Bromazepam besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen besteht die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung (siehe Abschnitt 4.4, Abhängigkeitsentwicklung).

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).

**4.9 Überdosierung**

**Symptome**

Benzodiazepine verursachen häufig Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung von Lexotanil 6 mg 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**

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 (Anexate®) 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 (Anexate®).

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytika/Benzodiazepine  
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. Die absolute (gegenüber einer Injektionslösung) und die relative (gegenüber einer oralen Lösung) Bioverfügbarkeit der unveränderten Substanz beträgt 60 % bzw. 100 %.

Maximale Plasmakonzentrationen werden 2 Stunden nach der Applikation erreicht.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Unverändertes Bromazepam ist zu ca. 2 % im Urin nachweisbar. Die beiden Hauptmetaboliten 3-Hydroxybromazepam und 2-Amino-5-brom-3-hydroxybenzoyl-pyridin werden in konjugierter Form hauptsächlich renal ausgeschieden (Wiederfindung 27 % bzw. 40 %).

Die Eliminationshalbwertszeiten für Bromazepam und seine Metaboliten ergeben nahezu identische Werte von etwa 15 bis 28 Stunden. Die Clearance beträgt etwa 40 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 Tierarten untersucht. Dabei lag die LD<sub>50</sub> bei oraler Applikation je nach Tierart zwischen 160 mg/kg KG (Hund) und 3 050 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; Lactose-Monohydrat; Talkum; Magnesiumstearat; Eisenoxidhydrat (E 172); Indigocarmin (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.

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren!

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche, Glasart III (Ph. Eur.) mit Olivstopfen aus Polyethylen.

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

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Pharma AG  
 Emil-Barell-Str. 1  
 79639 Grenzach-Wyhlen  
 Telefon 07624/14-0  
 Telefax 07624/1019

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

6044405.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 19.09.1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
 11.07.2000

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2012

## 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

Postfach 11 01 71

10831 Berlin