Version 04.1, 02/2020

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Normoc® 6 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 6 mg Bromazepam.

Wirkstoff: Bromazepam

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Blassgrüne, längliche Tablette mit drei symmetrischen Bruchkerben auf jeder Seite.
Die Tablette kann in vier gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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.

Normoc wird angewendet bei Erwachsenen.

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 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 Tablette Normoc (entspr. 1,5 oder 3 mg Bromazepam), in Einzelfällen bis zu 2 Tabletten Normoc (entspr. 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.

Spezielle Dosierungshinweise für besondere Patientengruppen
Ältere oder geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atmungsschwäche sowie gestörter Leber- und/oder Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4) 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).

Kinder und Jugendliche
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Normoc bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen hierzu keine Daten vor.

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.

Behandlungsdauer
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**).

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

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.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Normoc darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet 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- und/oder Leberfunktion. Weiterhin sollten den Patienten unter Berücksichtigung der spezifischen Lebenssituation (z. B. Berufstätigkeit) genaue Verhaltensanweisungen für den Alltag gegeben werden. Normoc sollte 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).

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden
Die gleichzeitige Anwendung von Normoc und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen wie Normoc oder verwandten Arzneimitteln zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Normoc zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).
Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Risikopatienten
Patienten mit Psychosen
Benzodiazepine werden nicht zur primären Behandlung von Psychosen empfohlen.

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

Ältere Patienten/Patienten mit eingeschränkter Leber und Nierenfunktion
Bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten. Bei älteren und geschwächten Patienten sowie Patienten mit eingeschränkter Leber und/oder Nierenfunktion ist – wie allgemein üblich – Vorsicht geboten und gegebenenfalls die Dosierung zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Toleranzentwicklung
Nach wiederholter Einnahme von Benzodiazepinen über wenige Wochen kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

Abhängigkeitsentwicklung
Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit führen. Dies gilt nicht nur für die missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern auch bereits für den therapeutischen Dosierungsbereich. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Auch bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, treten bei plötzlichem Abbruch der Behandlung Entzugssymptome (siehe unten) auf.

Absetzerscheinungen/Entzugssymptome
Insbesondere beim Beenden einer längeren Behandlung kann es zu Entzugssymptomen kommen. Diese können sich in Schlafstörungen, vermehrtem Träumen, Kopfschmerzen, Durchfall, Muskelschmerzen, Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Schwitzen, Zittern, Stimmungswechsel, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten:
Verwirrtheitszustände, 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 bis 8 Stunden) verringert werden.

<u>Psychische und „paradoxe“ Reaktionen</u>
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.

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

Kinder und Jugendliche
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Normoc bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen hierzu keine Daten vor.
Bromazepam sollte Kindern und Jugendlichen nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet 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.

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

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

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).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Bei gleichzeitiger Anwendung von Normoc mit zentral wirksamen Arzneimitteln wie:
- Tranquilizer oder Sedativa, Hypnotika, Narkoanalgetika, Anästhetika,
- Antipsychotika (Neuroleptika),
- Antiepileptika,
- Opioiden,
- Anxiolytika,
- sedierende Antihistaminika sowie
- Antidepressiva, Lithium-Präparaten,

kann es zu einer wechselseitigen Verstärkung der sedierenden, respiratorischen und hämodynamischen Wirkungen kommen.

Dies gilt insbesondere auch für gleichzeitigen Alkoholgenuss, durch den die Wirkungen von Bromazepam in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt werden können. Alkohol ist deshalb bei einer Behandlung mit Normoc zu meiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).
Besondere Vorsicht ist bei Arzneimitteln angebracht, welche die Atemfunktion beeinträchtigen, wie z. B. Opioide (Analgetika, Antitussiva, Substitutionstherapien) oder Natriumoxybat. Dies gilt vor allem bei älteren Personen.

Opioide
Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen wie Normoc oder verwandten Arzneimitteln mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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. zentralwirksame Antihypertonika, Beta-Rezeptorenblocker, herzwirksame Glykoside, Methylxanthine sowie Kontrazeptiva, sind Art und Umfang von Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar.

Normoc sollte nur mit Vorsicht mit einem 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

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 insbesondere für Bromazepam wegen seiner im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen niedrigen Proteinbindung zu.

Falls Normoc 6 mg Tabletten einer Patientin im gebärfähigen Alter verschrieben werden, 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 Normoc 6 mg Tabletten 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-Syndrom) 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.

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

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

Normoc hat **großen** Einfluss 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 Bedienen von Maschinen auswirken. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder nach unzureichender Schlafdauer.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Normoc sind häufig unterschiedlich stark ausgeprägt – abhängig von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten und der eingenommenen Dosis – 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Häufig	≥1/100 bis <1/10
Gelegentlich	≥1/1.000 bis <1/100
Selten	≥1/10.000 bis <1/1.000
Sehr selten	<1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Organklassen-system	**Häufigkeit nach MedDRA-Konvention**				
	Häufig	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeit, anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernähr-ungsstörungen			Appetitsteig-erung		
Psychiatrische Erkrankungen	depressive Verstimmung		gesteigerte oder verminderte Libido		Verwirrtheits-Zustand*, emotionale Dämpfung*, verringerte Aufmerksamkeit*, eingeschränktes Erinnerungs-vermögen, Arznei-mittelmissbrauch
Erkrankungen des Nervensystems	anterograde Amnesie (verbunden mit unangemessenem Verhalten), Müdigkeit, Schläfrigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Überhangeffekte, Tagessedierung, vermindertes Reaktionsvermögen, verlängerte Reaktionszeit, Konzentrationsstö-rungen		Ataxie*, Somnolenz*, Schwindel-gefühl*		Bewegungs- und Gangunsicherheit, Artikulations-störungen
Augenerkrank-ungen					Reversible Sehverschlecht-erungen (Doppelbilder*,

					verschwommenes Sehen, Nystagmus)
Herzerkrankungen					Herzinsuffizienz einschließlich Herzstillstand
Gefäßerkrankungen					Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Atemdepression		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit*, Diarrhö, Mundtrockenheit		Erbrechen*, Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				Allergische Hautreaktionen (Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria)	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelschwäche*		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Harnverhaltung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					Erschöpfung*, Toleranzentwicklung
Untersuchungen		erniedrigter Blutdruck			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					Erhöhte Sturz- und Frakturgefahr (insbesondere bei älteren Patienten oder wenn Bromazepam nicht nach Vorschrift eingenommen wurde)

**Symptome, die vorwiegend zu Beginn der Behandlung oder bei höherer Dosierung auftreten und sich im Laufe der weiteren Behandlung in der Regel zurückbilden.*

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 Abschnitte 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 und/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 äußerste Vorsicht (Sturzgefahr!) angezeigt.

Weiterhin besteht die Möglichkeit des Auftretens „paradoxer" Reaktionen, wie erhöhte Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitation), Nervosität, Feindseligkeit, Angstzustände, Schlafstörungen, Albträume und lebhafte 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 Abschnitte 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 Dosisbereich.

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz,
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3,
D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de

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 können u. a. Benommenheit, Ataxie, Artikulationsstörungen und Nystagmus verursachen. Weitere Symptome sind Müdigkeit, Hypotonie, Sehverschlechterungen, bei höheren Dosen Tiefschlaf bis zur Bewusstlosigkeit, Atemdepression und Kreislaufkollaps (siehe Abschnitt 4.8).

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 angeraten. 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 bis 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, sollte eine assistierte Beatmung in Betracht gezogen werden. Morphinantagonisten sind kontraindiziert. Hämo- und Peritonealdialyse können, wenn Mischintoxikationen nicht auszuschließen sind, sinnvoll sein. Über den Effekt der Hämoperfusion über Aktivkohle liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Es besteht die Möglichkeit der Anwendung des Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Applikation wird Bromazepam schnell und zu einem Anteil von etwa 85 % resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden etwa 1 bis 2 Stunden nach der Applikation erreicht.

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

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

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge
Im Alter kann die Halbwertszeit verlängert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität
Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratte und Hund ergaben keine Hinweise auf toxische Effekte. In Langzeitstudien wurden mit Ausnahme einer Gewichtszunahme 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 tumorerzeugendes Potenzial von Bromazepam hin.

Mutagenität
Aus in-vitro- und in-vivo-Tests ergeben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential von Bromazepam.

Reproduktionstoxizität
Nach Verabreichung von Bromazepam an trächtige Ratten wurden 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 maternalen Gewichtszunahme, eine Abnahme des Gewichts der Feten und eine Zunahme der Resorptionsinzidenz beobachtet. Teratogene Effekte traten bis zu einer Dosis von 125 mg/kg/Tag nicht auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.
Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Behältnis: PVC-Aluminium Blister

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Pharma GmbH
Heidenheimer Straße 55/1
89075 Ulm

Telefon: (0731) 7047-0

8. ZULASSUNGSNUMMER

2961.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Februar 1983
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. März 2003

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Weitere Angaben:

Versionscode: F04

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.