

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bromazepam Sandoz 3, tabletten 3 mg
Bromazepam Sandoz 6, tabletten 6 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bromazepam Sandoz 3 bevat 3 mg bromazepam per tablet.
Bromazepam Sandoz 6 bevat 6 mg bromazepam per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van pathologische angst en spanning.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Gemiddelde dosering voor ambulante patiënten

Drie maal daags 1,5-3 mg.

Ernstige gevallen in het ziekenhuis:

Twee à drie maal daags 6-12 mg. De dosis dient individueel te worden bepaald.

Behandeling van ambulante patiënten dient met een lage dosis te worden gestart, waarna de dosis geleidelijk tot het optimale niveau kan worden verhoogd. Na enkele weken, doch niet langer dan na 2 maanden, afhankelijk van de verbetering van de conditie van de patiënt, dient behandeling te worden gestaakt.

Behandeling gedurende 2 maanden, of minder, levert over het algemeen geen problemen op. Indien het noodzakelijk blijkt de behandeling langer voort te zetten dient staking van de therapie geleidelijk te gebeuren.

Bij bejaarde patiënten dient lager te worden gedoseerd wegens individuele verschillen in gevoeligheid en farmacokinetiek.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, benzodiazepines of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige respiratoire insufficiëntie
- Slaap-apnoe-syndroom

- Ernstige leverinsufficiëntie (benzodiazepines zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie omdat zij encefalopathie kunnen veroorzaken)
- Myasthenia gravis

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Amnesie

Benzodiazepines kunnen anterograde amnesie induceren. De aandoening vindt meestal plaats enkele uren na inname van het product en om het risico te beperken moeten patiënten ervoor zorgen dat zij in staat zijn om enkele uren ononderbroken te slapen. Amnestische effecten kunnen worden geassocieerd met ongepast gedrag (zie ook rubriek 4.8).

Psychische en paradoxale reacties

Het is bekend dat reacties zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressiviteit, waanvoorstellingen, woede, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, ongepast gedrag en andere ongunstige gedragseffecten kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepines. Wanneer dit gebeurt, dient het gebruik van het geneesmiddel te worden gestaakt.

Deze reacties vinden vaker plaats bij kinderen en jongeren.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2) en mag niet langer duren dan 8-12 weken, inclusief de periode van uitsluipen. Verlenging van de behandeling mag niet plaatsvinden zonder een nieuwe beoordeling van de toestand van de patiënt.

Het kan nuttig zijn de patiënt aan het begin van de behandeling te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en precies uit te leggen hoe de dosis geleidelijk zal worden verminderd. Het is bovendien belangrijk de patiënt te wijzen op de mogelijkheid van het optreden van "rebound"-fenomenen om ongerustheid over het voorkomen van dergelijke symptomen tijdens het uitsluipen van de therapie tot een minimum te beperken.

Wanneer benzodiazepines met een lange werkingsduur worden gebruikt, is het belangrijk om te waarschuwen dat wanneer er wordt overgeschakeld naar een benzodiazepine met een korte werkingsduur omdat ontwenningverschijnselen kunnen optreden.

Gelijktijdig gebruik van alcohol / centraal zenuwstelseldempende middelen

Gelijktijdig gebruik van alcohol en/of centraal zenuwstelseldempende middelen moet vermeden worden. Dergelijk gelijktijdig gebruik heeft het vermogen om de klinische effecten van bromazepam te laten toenemen mogelijk met ernstige sedatie, klinisch relevante respiratoire- en/of cardiovasculaire depressie (zie rubriek 4.5).

De patiënt dient bij aanvang van de behandeling regelmatig gecontroleerd te worden om zo de dosis en/of de frequentie van toediening te minimaliseren en om overdosering als gevolg van stapeling te voorkomen.

Risico van gelijktijdig gebruik met opioïden

Gelijktijdig gebruik van bromazepam en opioïden kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals bromazepam, met opioïden worden beperkt tot patiënten voor wie geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Als de beslissing wordt genomen om bromazepam gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dan moet de laagst effectieve dosis worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn (zie ook algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Hierbij wordt sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan het effect van benzodiazepinen minder worden.

Specifieke patiëntengroepen

Benzodiazepinen worden niet aangeraden bij kinderen, tenzij de noodzaak daartoe zeer zorgvuldig is nagegaan. De behandelingsduur dient tot het minimum te worden beperkt.

Ouderen dienen een verlaagde dosis te krijgen (zie rubriek 4.2). Een lagere dosis wordt ook geadviseerd voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie vanwege de kans op ademhalingsdepressie.

Benzodiazepines zijn niet geïndiceerd om patiënten met ernstige leverinsufficiëntie te behandelen omdat ze encephalopathy kunnen veroorzaken.

Benzodiazepinen worden niet aangeraden voor de primaire behandeling van psychosen.

Benzodiazepinen moeten niet worden gebruikt als enige behandeling van depressies of angst die met depressies gepaard gaan (zulke patiënten kunnen zelfmoordneigingen krijgen). Daarom moet bromazepam met voorzichtigheid worden gebruikt en het voorgeschreven aantal tabletten moet worden beperkt bij patiënten met tekenen en symptomen van depressie of zelfmoordneigingen.

Benzodiazepinen dienen met de grootste voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met alcohol- of drugsmisbruik in de anamnese (zie rubriek 4.5).

Afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepines en op benzodiazepines gelijkende middelen kan leiden tot fysieke en psychische afhankelijkheid van deze middelen.

Het gevaar voor afhankelijkheid stijgt naarmate de dosis en de duur van de behandeling toenemen; het gevaar is ook groter voor patiënten met alcohol- en drugsmisbruik in de anamnese.

Als er fysieke afhankelijkheid is ontstaan, zal een plotselinge beëindiging van de behandeling gepaard gaan met onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen zich uiten in de vorm van hoofdpijn, diarree, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en geïrriteerdheid.

In ernstige gevallen kunnen zich de volgende symptomen voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tinteling in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen.

Rebound slapeloosheid en angst

Een tijdelijk syndroom bij stopzetting van een behandeling, waarbij de symptomen die de aanleiding waren voor de behandeling met benzodiazepines of een op benzodiazepines gelijkend middel kan terugkomen tijdens het stoppen van de behandeling. Het syndroom kan met andere reacties gepaard gaan inclusief stemmingswisselingen, angst, slaapstoornissen en rusteloosheid. Daar het risico van de onthoudingsverschijnselen /rebound verschijnselen groter is na het plotseling stopzetten van de behandeling, wordt aangeraden de dosis geleidelijk te verminderen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Benzodiazepines geven een extra effect wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met alcohol of andere depressiva die werken op het centraal zenuwstelsel. Gelijktijdig gebruik van alcohol moet vermeden worden.

Benzodiazepine dient met voorzichtigheid gelijktijdig te worden gebruikt met andere depressiva die werken op het centraal zenuwstelsel. Versterking van het centraal dempende effect kan optreden wanneer bromazepam gelijktijdig wordt gebruikt met antipsychotica (neuroleptica), anxiolytica/sedativa, sommige antidepressiva, opioï, anti-epileptica, sedatieve H1-antihistaminica.

Speciale voorzorgen zijn nodig bij gelijktijdig gebruik van middelen die de ademhaling onderdrukken, zoals opioïden (analgetica, antitussiva, substitutieve behandeling). Dit geldt vooral bij ouderen.

Opioïden

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals bromazepam, met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Dit komt door een additionele dempende werking op het centrale zenuwstelsel. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Farmacokinetische interacties kunnen optreden wanneer bromazepam gelijktijdig wordt toegediend met middelen die het leverenzym CYP3A4 remmen. Hierdoor stijgen de bromazepamspiegels.

Gelijktijdige toediening van cimetidine, een remmer van de CYP-enzymgroep, en mogelijk propranolol kan de eliminatiehalfwaardetijd van bromazepam verlengen door de klaring aanzienlijk te verminderen (met cimetidine een reductie van 50%).

Gelijktijdige toediening met fluvoxamine, een remmer van CYP1A2, verhoogt de blootstelling aan bromazepam aanzienlijk (AUC, 2,4-voudig) en eliminatiehalfwaardetijd (1,9-voudig).

Gelijktijdige toediening van bromazepam met sterke CYP3A4 remmers (bijvoorbeeld azol-antimycotica, proteaseremmers of bepaalde macroliden) moet met voorzichtigheid gebeuren en een significante dosisreductie moet worden overwogen.

Bij narcotische analgetica kan echter ook een potentiëring van de euforie optreden, die kan leiden tot versterking van de psychische afhankelijkheid.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Hoewel er geen specifieke klinische gegevens beschikbaar zijn voor bromazepam, laat een grote hoeveelheid gegevens uit cohort studies zien dat blootstelling aan benzodiazepines tijdens het eerste trimester niet geassocieerd wordt met een toename in het risico op grote misvormingen. Maar sommige vroege case-control epidemiologische studies lieten een verhoogd risico op gespleten verhemelte zien. De gegevens wezen erop dat het risico op het krijgen van een kind met een gespleten verhemelte na blootstelling van de moeder aan benzodiazepines is minder dan 2/1000. Het risico op een dergelijk defect is ongeveer 1/1000 in de gehele populatie. Een behandeling met hoge doses benzodiazepines tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap kan leiden tot een verminderde foetale activiteit en een wisselend hartritme bij de foetus.

Wanneer een behandeling medisch noodzakelijk is tijdens de laatste fase van de zwangerschap, dan is er ook bij lage doseringen kans op het zogenaamde floppy infant syndroom met verschijnselen als axiale hypotonie en problemen met zuigen waardoor de zuigeling minder goed groeit. Deze verschijnselen zijn reversibel, maar kunnen gebaseerd op de halfwaardetijd van het middel 1 tot 3 weken aanhouden. Bij hoge doseringen kunnen respiratoire depressie of apneu en hypothermie bij de pasgeborene optreden. Daarnaast kunnen er neonatale onttrekkingsverschijnselen optreden met hyperexcitatie, agitatie en tremor. Deze verschijnselen worden tot enkele dagen na de geboorte gezien, ook wanneer er geen floppy infant syndroom wordt waargenomen.

Op basis van deze gegevens kan het gebruik van bromazepam tijdens de zwangerschap worden overwogen, mits de therapeutische indicaties en posologie worden gerespecteerd.

Als behandeling met bromazepam noodzakelijk is tijdens het laatste deel van de zwangerschap, dan moeten hoge doses worden vermeden en moet de pasgeborene op onttrekkingsverschijnselen en/of het floppy infant syndroom worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Omdat benzodiazepinen in de moedermelk overgaan, dient bromazepam niet te worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sedatie, amnesie, verminderde concentratie en een verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen ongunstig beïnvloeden. Bij te weinig slaap wordt de kans op verminderde waakzaamheid groter (zie ook 4.5). Dit effect wordt vergroot wanneer de patiënt alcohol heeft ingenomen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens behandeling met bromazepam met de volgende frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA orgaansysteemklasse	Bijwerking
<i>Hartaandoeningen</i>	
Niet bekend	Hartfalen inclusief hartstilstand.
<i>Oogaandoeningen</i>	
Zelden	Diplopie*
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Zelden	Misselijkheid*, braken*, obstipatie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Niet bekend	Moehaid*
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Niet bekend	Overgevoeligheid, anafylactische shock, angio-oedeem
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	
Niet bekend	Hogere kans op vallen en fracturen***

<i>Psychische stoornissen</i>	
Zelden	Verwarde toestand*, emotionele stoornis*, libidostoornissen, geneesmiddelafhankelijkheid**, geneesmiddelmisbruik**, onttrekkingsverschijnselen**, depressie, paradoxale reacties zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, waanvoorstellingen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen**, anterograde amnesie**, verminderde geheugenfunctie.
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Niet bekend	Urineretentie
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Zelden	Spierzwakte*
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Sufheid*
Niet bekend	Hoofdpijn*, duizeligheid*, verminderde alertheid*, ataxie*
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Niet bekend	Ademhalingsdepressie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Zelden	Huiduitslag, jeuk, urticaria

* Dit fenomeen treedt voornamelijk op aan het begin van de therapie en verdwijnt gewoonlijk bij voortzetting van de behandeling.

** zie rubriek 4.4.

*** Vooral bij oudere benzodiazepinegebruikers. Het risico op vallen en fracturen is vooral verhoogd als gelijktijdig sedativa worden ingenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Benzodiazepines veroorzaken gewoonlijk sufheid, ataxie, dysarthrie en nystagmus. Overdosering met bromzepam is zelden levensbedreigend als alleen het geneesmiddel is ingenomen, maar het kan leiden tot onduidelijke spraak, areflexie, apneu, hypotensie, cardiorespiratoire depressie en coma. Coma, mocht dit optreden, duurt gewoonlijk enkele uren, maar kan verlegd zijn en cyclisch verlopen, met name bij oudere patiënten.

Benzodiazepines versterken de effecten van andere centraal zenuwstelseldempende middelen, inclusief alcohol.

Behandeling

Op geleide van de klinische toestand van de patiënt dienen vitale tekenen gevolgd te worden en moeten ondersteunende maatregelen ingesteld worden. Patiënten kunnen in het bijzonder symptomatische behandeling voor cardiorespiratoire effecten of effecten op het centraal zenuwstelsel nodig hebben.

Verdere absorptie moet voorkomen worden d.m.v. een geschikte methode, bijvoorbeeld toediening van geactiveerde kool tot 1 à 2 uur na inname. Als geactiveerde kool wordt gebruikt, is bescherming van de luchtwegen verplicht voor versufte patiënten. Maagspoelen kan overwogen worden in het geval van inname van meerdere agentia. Dit zou echter geen standaard maatregel moeten zijn.

Bij ernstige onderdrukking van het centraal zenuwstelsel kan toediening van flumazenil, een benzodiazepine-antagonist, overwogen worden. Dit dient echter alleen onder streng gecontroleerde voorwaarden te worden toegediend. Het heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer een uur), waardoor patiënten die flumazenil kregen toegediend geobserveerd moeten worden nadat het middel is uitgewerkt. Flumazenil dient met uiterste voorzichtigheid te worden toegediend als middelen zijn ingenomen die de convulsiedrempel verlagen (zoals tricyclische antidepressiva). Lees de productinformatie van flumazenil voor verdere informatie over het juiste gebruik van dit geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: benzodiazepinederivaat, ATC-code: N05BA08.

Bromazepam vermindert angst en spanning. Daarnaast heeft bromazepam sederende en spierrelaxerende eigenschappen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De maximale plasmaconcentratie wordt binnen één tot twee uur na orale toediening van bromazepam bereikt. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van de onveranderde stof is 75-80%. Bromazepam heeft een eliminatiehalfwaardetijd van ca. 15-22 uur, maar de halfwaardetijd kan bij oudere patiënten langer zijn. Bromazepam wordt in de lever gemetaboliseerd. De belangrijkste metabolieten zijn: 3-hydroxy-bromazepam en 2- (2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl)pyridine. De metabolieten worden in de urine hoofdzakelijk in de geconjugeerde vorm uitgescheiden. Gemiddeld wordt 70% van bromazepam aan plasmaproteïnen gebonden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzondere gegevens bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cellulose (E460)
Carmellose natrium (E466)
Gelatine (E441)
Magnesiumstearaat (E572)
Siliciumdioxide (E551)
Stearinezuur (E570)
Talk.

Bromazepam Sandoz 3 bevat verder nog de kleurstof erythrosine (E 127).

Bromazepam Sandoz 6 bevat verder nog de kleurstoffen chinoline geel (E 104) en indigotine (E 132).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bromazepam Sandoz 3: 30 tabletten in blisterverpakking en 50 tabletten in EAV.
Bromazepam Sandoz 6: 30 tabletten in blisterverpakking en 50 tabletten in EAV.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet van toepassing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 12991, Bromazepam Sandoz 3, tabletten 3 mg.
RVG 12992, Bromazepam Sandoz 6, tabletten 6 mg.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 juli 1987
Datum van laatste verlenging: 22 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024