

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bromazepam Sandoz 3 mg tabletten

Bromazepam Sandoz 6 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actief bestanddeel is bromazepam.

Bromazepam Sandoz 3 mg tabletten: één tablet Bromazepam Sandoz 3 mg bevat 3 mg bromazepam.

Bromazepam Sandoz 6 mg tabletten: één tablet Bromazepam Sandoz 6 mg bevat 6 mg bromazepam.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet Bromazepam Sandoz 3 mg bevat 267,84 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet Bromazepam Sandoz 6 mg bevat 259,47 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Bromazepam Sandoz 3 mg tabletten: witte, langwerpige, dubbelbolle tablet met 3 breuklijnen aan elke zijde.

Bromazepam Sandoz 6 mg tabletten: groene, langwerpige, dubbelbolle tablet met 3 breuklijnen aan elke zijde.

De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Angsttoestanden die een symptomatische behandeling met geneesmiddelen vereisen.

Het gebruik van benzodiazepines is enkel aangewezen als de stoornissen ernstig of invaliderend zijn of uitgesproken leed veroorzaken.

Bromazepam Sandoz is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 6 jaar.

Kinderen jonger dan 6 jaar kunnen pas benzodiazepines krijgen als een specialist dat beslist en erop toeziet (pediater, neuropediater, psychiater, neuroloog). Hij/zij bepaalt zelf de dosis.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis dient individueel te worden aangepast. De behandeling dient met geringe doses te beginnen, die geleidelijk dienen te worden verhoogd tot een optimaal effect wordt verkregen.

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn. Het is noodzakelijk de gezondheidstoestand van de patiënt en het nut om de behandeling voort te zetten regelmatig te herevalueren, vooral bij afwezigheid van symptomen. In het algemeen dient de duur van de behandeling niet langer te zijn dan 8 tot 12 weken met inbegrip van de periode van geleidelijke vermindering van de dosering.

In bepaalde gevallen kan het noodzakelijk blijken het geneesmiddel langer toe te dienen dan de maximale behandelingsduur. Vooraleer hierover te beslissen is een herevaluatie van de gezondheidstoestand van de patiënt vereist.

De dosering varieert van 3 x 1,5 mg tot 3 x 12 mg per dag, naargelang van de individuele gevoeligheid en de ernst van de aandoening.

Volwassenen

De gemiddelde dosis is 12 mg per dag, hetzij 3 mg 's morgens, 3 mg 's middags en 6 mg 's avonds.

De dosering voor kinderen, bejaarden en verzwakte patiënten dient met nauwkeurigheid te worden vastgelegd in functie van het individuele klinische respons op psychotropen.

Bejaarden en verzwakte personen

De gemiddelde dosis is lager.

Pediatische patiënten

Het gebruik van benzodiazepines bij kinderen van minder dan 6 jaar zal enkel plaatsvinden volgens beslissing en onder toezicht van een specialist (pediater, neuropediater, psychiater, neuroloog), die zelf de dosis zal bepalen.

Bij kinderen ouder dan 6 jaar bedraagt de gemiddelde aanvangsdosis 0,05 mg - 0,1 mg/kg/dag tot, indien nodig, 0,2 - 0,3 mg/kg/dag of meer in bijzondere gevallen.

Nier- en/of leverinsufficiëntie

In geval van nier- en/of leverinsufficiëntie dient de dosering te worden verminderd.

Wijze van toediening

Bromazepam Sandoz wordt oraal toegediend.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor benzodiazepines, de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Ernstige respiratoire insufficiëntie en chronische hypercapnie.
- Ernstige leverinsufficiëntie (risico op encefalopathie).
- Myasthenia gravis.
- Slaapapnoesyndroom.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Amnesie

Benzodiazepines kunnen een anterograde amnesie induceren, die meestal meerdere uren na de inname van het produkt optreedt.

Het kan optreden wanneer hogere therapeutische doses (6 mg gedocumenteerd) worden gebruikt ; het risico vergroot met hogere doses. Om dit risico te verminderen, zouden patiënten er moeten voor zorgen dat ze een ononderbroken slaap van verschillende uren kunnen hebben. Amnestische effecten kunnen gepaard gaan met onaangepast gedrag (zie ook rubriek 4.8).

Duur van de behandeling

De behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.2) en dient in het algemeen niet langer te duren dan 8 tot 12 weken met inbegrip van de geleidelijke verlaging van de dosering. Een langere toediening vereist een herevaluatie van de toestand.

Het kan nuttig zijn de patiënt bij het begin van de behandeling te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn, en hem/haar precies uit te leggen hoe de dosering geleidelijk zal worden verlaagd. Het is belangrijk de patiënt te verwittigen dat bij stopzetting van de behandeling een rebound-fenomeen kan optreden om zo de ongerustheid te verminderen als de symptomen zich zouden voordoen wanneer de behandeling wordt stopgezet. Bij gebruik van benzodiazepines kunnen dervingsymptomen optreden bij overschakeling op een benzodiazepine met een aanzienlijk kortere eliminatiehalfwaardetijd.

Psychiatrische en paradoxale reacties

Het gebruik van benzodiazepines en analoge substanties kan gepaard gaan met paradoxale reacties, zoals zenuwachtigheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, delirium, verhoogde frequentie van epilepsie-aanvallen, woede-aanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychotische symptomen, onaangepast gedrag en andere gedragsafwijkingen (zie rubriek 4.8). Indien dergelijke reacties optreden, dient het gebruik van het geneesmiddel te worden stopgezet. Deze reacties kunnen gemakkelijker optreden bij kinderen en bij bejaarden.

Concomitant gebruik van alcohol en/of geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken

Concomitant gebruik van Bromazepam Sandoz met alcohol en/of geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, moet worden vermeden. Een dergelijk gebruik kan de klinische effecten van Bromazepam Sandoz versterken, wat kan leiden tot ernstige sedatie, ademhalingsdepressie en/of klinisch relevante cardiovasculaire depressie (zie rubrieken 4.5 en 4.9).

Medische antecedenten van alcoholisme of drugsverslaving

Bromazepam Sandoz wordt gebruikt met uiterste voorzichtigheid bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van alcohol- en drugsmisbruik.

De patiënt moet regelmatig worden gecontroleerd om de dosering en/of de frequentie van toediening te verlagen en om overdosering door accumulatie te voorkomen.

Als benzodiazepines worden gebruikt, kunnen er ontwenningssymptomen optreden bij overschakeling op een benzodiazepine met een aanzienlijk kortere eliminatiehalfwaardetijd.

Risico van gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van bromazepam en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals bromazepam met opioïden te worden voorbehouden voor patiënten bij wie er geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Als er wordt beslist om bromazepam gelijktijdig voor te schrijven met opioïden, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk worden gehouden (zie ook de algemene doseringsaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwgezet worden opgevolgd voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht, wordt sterk aanbevolen de patiënten en hun zorgverleners te informeren om zich bewust te zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende lange tijd kan de respons op bepaalde effecten van Bromazepam Sandoz verloren gaan.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van benzodiazepines bij kinderen van minder dan 6 jaar is voorbehouden voor zeldzame, specifieke indicaties, volgens beslissing en onder toezicht van een specialist (pediater, neuropediater, psychiater, neuroloog). Kinderen vertonen een verhoogde gevoeligheid voor de effecten van benzodiazepines op het centraal zenuwstelsel. Bij deze categorie patiënten kan het niet volledig ontwikkelde metabolisatieschema de vorming van niet-actieve metabolieten verhinderen of onvolledig maken.

Specifieke patiëntengroepen

Bij patiënten met myasthenia gravis aan wie Bromazepam Sandoz wordt voorgeschreven dient men zeer voorzichtig te zijn, gezien de voorafbestaande spierzwakte.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Bromazepam Sandoz bij patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie of hartinsufficiëntie. Een lagere dosis is ook aan te raden bij patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie door het risico op ademhalingsdepressie.

In geval van lever- en/of nierinsufficiëntie dient de posologie te worden verminderd. Bij een langdurige behandeling wordt aanbevolen de bloedformule en de leverfunctie te controleren.

Benzodiazepines zijn niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, aangezien dit kan aanzetten tot encefalopathie. Benzodiazepines worden niet aanbevolen voor de basisbehandeling van psychosen. Benzodiazepines alleen mogen niet worden gebruikt om depressie of angst in associatie met depressie te behandelen (omdat dat de patiënten tot zelfmoord zou kunnen drijven). Daarom moet bromazepam met voorzichtigheid gebruikt worden en het voorschrijven moet beperkt blijven tot patiënten met tekenen en symptomen van depressieve stoornis of suïcidale neigingen.

Wegens het gevaar voor een epileptische aanval bij plots stopzetten van een behandeling met benzodiazepines vereist het gebruik van deze middelen bij patiënten met epilepsie bijzondere aandacht. Bij bejaarden is de gemiddelde dosis lager (zie rubriek 4.2).

Afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepines en soortgelijke middelen kan leiden tot de ontwikkeling van lichamelijke en psychische afhankelijkheid van die producten (zie rubriek 4.8). Het risico op afhankelijkheid stijgt met de dosering en de duur van de behandeling; het risico is ook groter bij patiënten met een medisch antecedent betreffende alcoholisme of drugsverslaving.

Abstinentie

Nadat fysieke afhankelijkheid is opgetreden, zal de stopzetting van de behandeling gepaard gaan met dervingssymptomen. Deze symptomen kunnen bestaan uit hoofdpijn, diarree, spierpijn, uitgesproken angst, spanning, zenuwachtigheid, verwardheid en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: verlies van realiteitsbesef, verlies van persoonlijkheid, hyperacusis, verdoofd gevoel en tintelingen van de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, lawaai en fysiek contact, hallucinaties of epilepsie-aanvallen (zie rubriek 4.8).

Bij stopzetting van de behandeling kan rebound-angst optreden, een voorbijgaand syndroom waarbij de symptomen die hebben geleid tot de behandeling met Bromazepam Sandoz, opnieuw en in sterkere mate optreden. Deze rebound-angst kan gepaard gaan met andere reacties, zoals stemmingsveranderingen, angst of slaapproblemen en zenuwachtigheid.

Aangezien het risico op dervings- of reboundverschijnselen groter is als de behandeling bruusk wordt stopgezet, wordt aanbevolen de dosis geleidelijk te verlagen.

Bromazepam Sandoz 3 mg tabletten bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Bromazepam Sandoz 6 mg tabletten bevat lactose en natrium

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Lees voor meer informatie ook de SPK van de geneesmiddelen die gelijktijdig met Bromazepam Sandoz worden gebruikt.

Farmacokinetische interacties

Farmacokinetische interacties kunnen optreden wanneer bromazepam wordt toegediend met geneesmiddelen die bepaalde essentiële oxiderende leverenzymen remmen door de werking van de benzodiazepines te verhogen.

Gelijktijdige toediening van bromazepam met sterke CYP3A4 inhibitoren (bv. azoolantimycotica, protease inhibitoren, bepaalde macroliden of grapefruitsap) moet met voorzichtigheid gebeuren en een substantiële dosisvermindering moet overwogen worden. In geval van narcotische analgetica, een versterking van de euforie kan zich voordoen, leidend tot een verhoging van de psychische afhankelijkheid van het geneesmiddel.

De gelijktijdige toediening van fluvoxamine, een CYP1A2-remmer, verhoogt significant de blootstelling aan bromazepam (AUC, 2,4 maal) en de eliminatiehalfwaardetijd (1,9 maal). De dosis bromazepam zal met de helft worden verminderd om bijwerkingen te vermijden.

De gelijktijdige toediening van cimetidine, een remmer van meerdere CYP's, en waarschijnlijk van propranolol, kan de eliminatiehalfwaardetijd van bromazepam verlengen door een aanzienlijk verminderde klaring (met cimetidine: vermindering van 50%).

Cisapride kan de effecten van Bromazepam Sandoz tijdelijk versterken door de absorptie ervan te verhogen.

Bromazepam induceert geen oxiderende leverenzymen in therapeutische doses.

Farmacodynamische interacties

Zoals met alle psychoactieve stoffen kan het effect van Bromazepam Sandoz worden versterkt door alcohol. De gelijktijdige inname van alcohol dient te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Bromazepam moet met voorzichtigheid gebruikt worden in combinatie met andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel.

Een toename van de effecten op de sedatie, de ademhaling en de hemodynamiek kan optreden als Bromazepam Sandoz samen wordt toegediend met geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals antipsychotica (neuroleptica), anxiolytica/sedativa, antidepressiva, hypnotica, narcotische pijnstillers, anti-epileptica, sedatieve antihistaminica en anesthetica.

Speciale aandacht moet gegeven worden bij geneesmiddelen die de respiratoire functies onderdrukken zoals opioïden (analgetica, antitussiva, substitutiebehandeling), vooral bij oudere personen.

Gelijktijdig gebruik van valproïnezuur verhoogt het gevaar voor psychosen.

Theofylline kan het sedatief effect van de benzodiazepines tegenwerken.

Opioïden

Het gelijktijdige gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals bromazepam met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden omwille van het additieve onderdrukkende effect op het CZS. De dosis en duur van het gelijktijdig gebruik dient te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Hoewel er geen specifieke klinische gegevens beschikbaar zijn voor bromazepam, tonen een groot aantal gegevens gebaseerd op cohort studies aan dat blootstelling aan een benzodiazepine gedurende het eerste trimester niet geassocieerd is met een verhoogd risico op grote misvormingen. Echter, vroegtijdige case-control epidemiologische studies hebben een verhoogd risico gevonden op palato-/cheiloschisis. De gegevens toonden aan dat het risico op een kind met palato-cheiloschisis na blootstelling van de moeder aan een benzodiazepine minder is dan 2/1000 in vergelijking met een verwacht percentage van ongeveer 1/1000 bij de gewone bevolking.

Uit benzodiazepine blootstelling in hoge doses, gedurende het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap, is gebleken dat er een daling is van de foetale actieve bewegingen en een variabiliteit in foetaal hartritme.

Wanneer de behandeling toegediend moet worden omwille van medische redenen gedurende het laatste trimester van de zwangerschap, ook aan lage doses, kan het “floppy baby” syndroom waargenomen worden zoals axiale hypotonie, zuigproblemen leidend tot een geringe gewichtstoename. Deze symptomen zijn omkeerbaar, maar kunnen tot 1 à 3 weken duren afhankelijk van de halfwaardetijd van het geneesmiddel. Bij hoge dosis, kan respiratoire depressie, apnoe en hypothermie bij de pasgeborene voorkomen. Bovendien, ook neonatale ontweningsverschijnselen met hyperexcitabiliteit, agitatie en beven kunnen waargenomen worden een paar dagen na de geboorte, ook als er geen “floppy baby” syndroom werd vastgesteld.

Rekening houdend met deze gegevens, kan het gebruik van bromazepam gedurende de zwangerschap overwogen worden, als de therapeutische indicaties en de dosering strikt gerespecteerd worden.

Wanneer bromazepam behandeling nodig is gedurende het laatste gedeelte van de zwangerschap, moeten grote doses vermeden worden en ontweningsverschijnselen en/of het “floppy baby” syndroom goed opgevolgd worden bij de pasgeborene.

Borstvoeding

Aangezien bromazepam terecht komt in de moedermelk, is borstvoeding niet aangeraden tijdens de behandeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van bromazepam op de vruchtbaarheid bij mensen. De dagelijkse orale toediening van bromazepam heeft geen enkel effect gehad op de vruchtbaarheid en het algemene voortplantingsvermogen van ratten.

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

Bromazepam Sandoz heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sedatie, amnesie en aantasting van de spierfunctie kunnen een ongunstige invloed hebben op het vermogen een voertuig te besturen of machines te bedienen. Bij onvoldoende slaap, is er een verhoogde kans op verminderde alertheid (zie ook rubriek 4.5). De inname van alcohol versterkt deze effecten.

4.8. Bijwerkingen

Bromazepam Sandoz wordt goed verdragen bij therapeutische doses.

De volgende tabel is gebaseerd op post-marketing ervaring.

Frequentie categorieën zijn:

Zeer vaak $\geq 1/10$

Vaak $\geq 1/100$ tot $<1/10$

Soms $\geq 1/1000$ tot $<1/100$

Zelden $\geq 1/10000$ tot $<1/1000$

Zeer zelden $<1/10000$

Niet bekend (kan niet worden geschat op basis van beschikbare gegevens)

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Stoornissen in het immuunsysteem	
Niet bekend	Overgevoeligheid, anafylactische shock, angio-oedeem
Psychische stoornissen	
Zelden	Verwardheid*, emotionele starheid*, veranderd libido, afhankelijkheid aan het geneesmiddel**, misbruik**, ontwenningverschijnselen** Depressie Paradoxe reacties zoals zenuwachtigheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, woedeaanvallen, delirium, verhoogde frequentie van epilepsieaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychose, onaangepast gedrag en andere gedragsafwijkingen** Anterograde amnesie**, geheugenverlies
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Sufheid*
Niet bekend	Hoofdpijn*, duizeligheid*, verminderde waakzaamheid*, ataxie*
Oogaandoeningen	
Zelden	Diplopie*
Hartaandoeningen	
Niet bekend	Hartinsufficiëntie met inbegrip hartstilstand.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Niet bekend	Ademhalingsdepressie
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zelden	Misselijkheid*, braken*, constipatie
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Verhoging van de transaminasen, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	

Zelden	Rash, Pruritus, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms	Spierzwakte*
Aandoeningen van de nieren en urinewegen	
Niet bekend	Urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Niet bekend	Vermoeidheid*
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Niet bekend	Vallen, breuken***

* Deze verschijnselen treden vooral op bij het begin van de behandeling en verdwijnen gewoonlijk met de voortzetting ervan.

** Zie rubriek 4.4

*** Het risico op vallen en breuken is hoger bij gelijktijdig gebruik van sedativa (inclusief alcoholische dranken) en bij ouderen.

Er werden geïsoleerde gevallen van bloeddyscrasie gerapporteerd, hoewel geen oorzakelijk verband kon worden aangetoond. Hoewel dat nog niet werd aangetoond voor Bromazepam Sandoz, kan bij gebruik van benzodiazepines in het algemeen agranulocytose optreden.

Zoals met eender welke benzodiazepine zouden in zeer zeldzame gevallen gynaecomastie, menstruatiestoornissen, ovulatiestoornissen en anafylaxie kunnen optreden.

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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be

4.9. Overdosering

Symptomen

Benzodiazepines veroorzaken doorgaans slaperigheid, ataxie, dysarthrie en nystagmus. Een overdosering van bromazepam is zelden levensbedreigend als het alleen genomen wordt, maar kan areflexie, apneu, hypotensie, cardiorespiratoire depressie en coma veroorzaken. Als er een coma optreedt, duurt dat gewoonlijk enkele uren, maar het kan langer duren en cyclisch zijn, vooral bij oudere mensen. De ademhalingsonderdrukkende effecten van benzodiazepines zijn ernstiger bij patiënten met een ademhalingsziekte.

Benzodiazepines verhogen de effecten van andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals alcohol.

Behandeling

Volg de vitale tekenen van de patiënt en neem ondersteunende maatregelen volgens de klinische toestand van de patiënt. De patiënten kunnen met name een symptomatische behandeling nodig hebben voor de cardiorespiratoire effecten of de effecten op het centrale zenuwstelsel.

Verdere absorptie moet worden verhinderd door gebruik te maken van een geschikte methode,

bijvoorbeeld toediening van actieve kool binnen 1-2 uur. Als er actieve kool wordt gebruikt, moeten de luchtwegen worden beschermd bij slaperige patiënten. Bij een mengingestie kan een maagspoeling worden overwogen, maar dat is geen routinemaatregel.

Als de depressie van het centrale zenuwstelsel ernstig is, moet het gebruik van flumazenil, een benzodiazepineantagonist, worden overwogen. Dat mag alleen worden toegediend onder nauwgezette bewaking. Het heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer 1 uur). Daarom moeten patiënten onder flumazenil worden gevolgd nadat de effecten ervan verdwenen zijn. Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van flumazenil in aanwezigheid van geneesmiddelen die de epilepsiedrempel verlagen (bv. tricyclische antidepressiva). Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van flumazenil (Anexate[®]) voor meer informatie over het correcte gebruik van dat geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anxiolytica – benzodiazepinederivaten, ATC-code: N05BA08

Bromazepam Sandoz behoort tot de klasse van de benzodiazepines. Benzodiazepines hebben anxiolytische, hypnosedatieve, myorelaxerende en anticonvulsieve eigenschappen. De centrale werkingsmechanismen van benzodiazepines worden verkregen door een versterking van de GABA-erge neurotransmissie ter hoogte van de remmende synapsen. In de aanwezigheid van benzodiazepines is de affiniteit van de GABA-receptor voor de neurotransmitter verbeterd dankzij de positieve allosterische modulatie waardoor het vrijgekomen GABA een verhoogde werking heeft op de postsynaptische transmembranaire flux van chloride-ionen.

In kleine doses vermindert Bromazepam Sandoz selectief de spanning en de angst. In hoge doses heeft het middel een sedatieve en spierverslappende werking.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bromazepam wordt vlug geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt binnen de 2 uur na de orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van de bromazepamtabletten bedraagt 60%.

Voeding kan de biologische beschikbaarheid van bromazepam verminderen.

Distributie

Na absorptie wordt bromazepam vlug gedistribueerd in het lichaam. De binding van bromazepam aan plasmaeiwitten via hydrofobe interactie bedraagt gemiddeld 70%. De bindingspartners zijn albumine en α -1-glycoproteïnezuur. Het distributievolume bedraagt ongeveer 50 liter.

Biotransformatie

Bromazepam wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Er wordt geen enkele metaboliet met een langere halfwaardetijd dan de moederstof gevormd. Twee metabolieten predomineren: 3-hydroxybromazepam die niet veel bijdraagt aan het farmacologische effect en 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl)pyridine (niet werkzaam).

Bromazepam wordt minstens gedeeltelijk gemetaboliseerd door het P450-cytochroom (CYP450). Niettemin werden de betrokken specifieke CYP-iso-enzymen niet geïdentificeerd. Nochtans wijzen de waarnemingen dat een krachtige remmer van CYP3A4 (itraconazol) en een matige remmer van CYP2C9 (fluconazol) geen effecten hadden op de farmacokinetiek van bromazepam erop dat deze iso-enzymen niet

in grote mate betrokken zijn. De uitgesproken interactie met fluvoxamine (zie rubriek 4.5) wijst erop dat CYP1A2 hier ook een aandeel in heeft.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van bromazepam bedraagt ongeveer 20 uur en de eliminatieklaring ongeveer 40 ml/min. Het metabolisme is de belangrijkste eliminatieroute van het geneesmiddel. De metabolieten worden in de urine uitgescheiden, hoofdzakelijk in geconjugeerde vorm. De recuperatie in de urine van intact bromazepam bedraagt slechts 2%, en die van de glucuronideconjugaten van 3-hydroxy-bromazepam en 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl)pyridine bedraagt respectievelijk 27% en 40% van de toegediende dosis.

Lineariteit/non-lineariteit

Tijdens de toediening van meerdere doses bromazepam blijft de mate van absorptie constant; er zijn voorspelbare steady-state concentraties waargenomen die een lineaire kinetiek van het geneesmiddel bevestigen.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Ouderen

Ouderen kunnen significant hogere plasmaconcentraties vertonen, een lager distributievolume, een hogere vrije fractie, een lagere klaring en dus ook een langere eliminatiehalfwaardetijd. Dit wijst erop dat de steady-state concentraties van bromazepam op elk dosisniveau gemiddeld bijna 2 maal hoger zijn bij een oudere proefpersoon dan bij een jonger persoon.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet vermeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Bromazepam Sandoz 3 mg tabletten: lactosemonohydraat, povidone K30, crospovidone, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

Bromazepam Sandoz 6 mg tabletten: lactosemonohydraat, povidone K30, crospovidone, watervrij colloïdaal silicium, magnesiumstearaat, chinolinegeel (E 104), indigotine (E 132).

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

5 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

De vervaldatum is op de verpakking na de letters EXP aangegeven. De eerste twee cijfers geven de maand aan en de laatste vier cijfers het jaar. De vervaldatum is de laatste dag van de aangegeven maand.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Bromazepam Sandoz 3 mg tabletten: dozen van 50 tabletten
Bromazepam Sandoz 6 mg tabletten: dozen van 20 en 50 tabletten.

De tabletten zijn beschikbaar in PP/Alu blisterverpakkingen.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
1800 Vilvoorde
België

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

Bromazepam Sandoz 3 mg tabletten:	BE281452
Bromazepam Sandoz 6 mg tabletten:	BE281461

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 maart 2006
Datum van laatste verlenging: 14 maart 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 12/2023