

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bromazepam EG 6 mg tabletten
Bromazepam EG 12 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bromazepam EG 6 mg tabletten: Elke tablet bevat 6 mg bromazepam.
Bromazepam EG 12 mg tabletten: Elke tablet bevat 12 mg bromazepam.

Hulpstof met bekend effect:

Bromazepam EG 6 mg tabletten: Elke tablet bevat 89,20 mg lactose.
Bromazepam EG 12 mg tabletten: Elke tablet bevat 83,88 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Bromazepam EG 6 mg tabletten:
Witte, ronde, convexe tabletten met een deelstreep aan één zijde.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Bromazepam EG 12 mg tabletten:
Roze, ronde, convexe tabletten met een deelstreep aan één zijde.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Angsttoestanden die een behandeling met geneesmiddelen vereisen.

Benzodiazepinen dienen slechts te worden gebruikt als de aandoening ernstig is, indien de patiënt niet goed meer kan functioneren of als gevolg van de aandoening extreem lijdt.

Bromazepam EG 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 de gezondheidstoestand van de zieke een meer langdurige toediening vereisen. In geval van langdurige toediening moet de geneesheer regelmatig het nut ervan voor elke patiënt afzonderlijk herevalueren.

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

Bejaarden en verzwakte personen:

De gemiddelde dosis is lager.

Pediatrische patiënten:

Toediening van Bromazepam EG aan kinderen jonger dan 6 jaar is af te raden.

Het gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar is voorbehouden voor zeldzame, specifieke indicaties, volgens de beslissing en onder toezicht van een specialist (pediater, neuropediater, psychiater, neuroloog, anesthesist, specialist intensieve zorgen).

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 posologie te worden verminderd.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3. Contra-indicaties

Bromazepam EG mag niet toegediend worden aan patiënten met:

- overgevoeligheid voor bromazepam, voor andere benzodiazepinen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstige respiratoire insufficiëntie en chronische hypercapnie
- ernstige leverinsufficiëntie (benzodiazepinen zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie omdat deze encefalopathie kunnen veroorzaken)
- myasthenia gravis
- slaapapneusyndroom

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Amnesie (geheugenverlies):

Benzodiazepinen kunnen een anterograde amnesie induceren. Deze aandoening komt meestal voor enkele uren na inname van het product. Het kan optreden wanneer hogere therapeutische doses (6 mg gedocumenteerd) worden gebruikt; het risico vergroot met hogere doses. Daarom, om dit risico te beperken, dienen patiënten er voor te zorgen dat ze een ononderbroken slaap van verschillende uren kunnen hebben. Amnestische effecten kunnen gepaard gaan met ongepast gedrag (zie ook rubriek 4.8).

Psychiatrische en paradoxale reacties:

Het gebruik van benzodiazepines en analoge substanties kan gepaard gaan met paradoxale reacties, zoals rusteloosheid, opwinding, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanvoorstellingen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychotische symptomen, verhoogde frequentie van epilepsie-aanvallen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen optreden tijdens gebruik van benzodiazepinen (zie rubriek 4.8). Als deze reacties zich voordoen, dient de behandeling te worden stopgezet.

Bovenvermelde reacties komen vaker voor bij kinderen en bejaarden.

Behandelingsduur:

De behandelingsduur dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2) en mag niet langer dan 8 tot 12 weken duren inclusief de afbouwperiode. Bij langer gebruik, moet eerst de situatie opnieuw geëvalueerd worden.

Het kan nuttig zijn de patiënt bij het begin van de behandeling op de hoogte te stellen van de beperkte duur van de behandeling en exact uit te leggen op welke manier de dosering geleidelijk aan wordt verlaagd. Verder is het belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van de mogelijkheid van rebound-fenomenen, zodat ongerustheid over zulke symptomen wordt verminderd indien deze zich na het beëindigen van het geneesmiddel zouden voordoen.

Wanneer benzodiazepinen met een lange werkingsduur gebruikt worden, is het belangrijk de patiënt te waarschuwen voor het omschakelen naar een benzodiazepine met een korte werkingsduur, omdat zich onthoudingsverschijnselen kunnen ontwikkelen.

Gelijktijdig gebruik van alcohol / geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken:

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

Risico van gelijktijdig gebruik van opioïden:

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

De patiënten dienen van nabij te worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen de patiënten en hun zorgverleners te informeren (waar toepasselijk) dat zij zich van deze symptomen bewust moeten zijn (zie rubriek 4.5).

Medische antecedenten van alcoholisme of drugsverslaving:

Bromazepam EG 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 benzodiazepinen worden gebruikt, kunnen er ontwenningssymptomen optreden bij overschakeling op een benzodiazepine met een aanzienlijk kortere eliminatiehalfwaardetijd.

Tolerantie:

Na herhaaldelijk gebruik gedurende enkele weken kan de werkzaamheid van benzodiazepinen wat verminderen.

Specifieke patiëntgroepen:

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

Pediatrische patiënten

Benzodiazepinen mogen niet worden toegediend bij kinderen, tenzij de noodzaak daartoe zorgvuldig is nagegaan: de behandelingsduur dient tot een minimum beperkt worden.

Het gebruik van benzodiazepinen bij kinderen jonger dan 6 jaar is voorbehouden voor zeldzame, specifieke indicaties, volgens de beslissing en onder toezicht van een specialist (pediater, neuropediater, psychiater, neuroloog, anesthesist, specialist intensieve zorgen).

Kinderen vertonen een verhoogde gevoeligheid voor de effecten van de benzodiazepinen op het centrale zenuwstelsel. Bij kinderen kan de onvolledige ontwikkeling van het metabolisatiemechanisme in het lichaam de vorming van niet-actieve afbraakproducten verhinderen of onvolledig maken.

Bejaarden

Bij bejaarde patiënten dient een lagere dosis toegepast te worden (zie rubriek 4.2).

Patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie

Een lagere dosis wordt ook geadviseerd voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie vanwege de kans op ademhalingsdepressie.

Patiënten met hartinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Bromazepam EG aan patiënten met antecedenten van cardiale insufficiëntie.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Benzodiazepinen zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, daar deze patiënten encefalopathie kunnen ontwikkelen.

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

Patiënten met een psychotische aandoening

Benzodiazepinen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van een psychotische aandoening.

Gebruik bij depressie

Benzodiazepinen dienen niet als enig middel te worden gebruikt bij de behandeling van depressie of angst die gepaard gaat met depressie (dit zou suïcidaal gedrag bij deze patiënten kunnen bevorderen).

Daarom moet bromazepam met voorzichtigheid gebruikt worden en dient een zo laag mogelijke hoeveelheid voorgeschreven te worden bij patiënten met tekenen en symptomen van depressieve stoornis of suïcidale neigingen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik

Benzodiazepinen mogen uitsluitend met uiterste zorgvuldigheid worden voorgeschreven aan patiënten met een alcohol- of drugsverleden (zie rubriek 4.5).

Gebruik bij epilepsie

Wegens het gevaar voor een epileptische aanval bij plots stopzetten van een behandeling met benzodiazepinen vereist het gebruik van deze middelen bij patiënten met epilepsie bijzondere aandacht.

Afhankelijkheid:

Het gebruik van benzodiazepinen kan leiden tot de ontwikkeling van psychische en lichamelijke afhankelijkheid van deze producten (zie rubriek 4.8). Het risico van afhankelijkheid is groter naarmate de dosis hoger is en de behandelingsduur langer. Het risico is bovendien groter bij patiënten met een alcohol- of drugsverleden.

Als zich een lichamelijke afhankelijkheid heeft ontwikkeld, zal een plotselinge beëindiging van de behandeling gepaard gaan met onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit hoofdpijn, diarree, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen zich voordoen: verlies van het gevoel voor de werkelijkheid, depersonalisatie, hyperacusis (verhoogde gehoorscherptheit soms met pijngevoel), een verdoofd gevoel en tintelingen in ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen (zie rubriek 4.8).

Rebound slapeloosheid en angst: Als de behandeling wordt gestaakt, kan er tijdelijk een syndroom ontstaan waarbij de oorspronkelijke symptomen die tot behandeling met een benzodiazepine leidden, in verhevigde mate terugkomen. Deze rebound-angst kan gepaard gaan met andere reacties zoals bijvoorbeeld stemmingswisselingen, angst of slaapstoornissen en rusteloosheid. Omdat de kans op ontweningsverschijnselen/“rebound”-verschijnselen groter is na het plotselinge stoppen van de behandeling, wordt aanbevolen de dosering geleidelijk aan te verlagen.

Hulpstoffen

Bromazepam EG bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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 EG worden gebruikt.

Farmacodynamische interacties

Benzodiazepinen hebben een versterkend effect wanneer ze gelijktijdig met alcohol worden toegediend. Gelijktijdig gebruik met alcohol wordt afgeraden (zie rubriek 4.4).

Bromazepam dient met voorzichtigheid te worden gebruikt wanneer ze gelijktijdig toegediend worden met andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken. Versterking van de centraal sedatieve werking kan zich voordoen bij gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), slaapmiddelen, anxiolytica/sedativa, sommige antidepressiva, opioïden, anti-epileptica, anesthetica en sedatieve H1-antihistaminica.

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

Opioïden:

Het gelijktijdige gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen zoals Bromazepam EG met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden ten gevolge van het additieve kalmerende effect op het centrale zenuwstelsel. De dosering en duur van het gelijktijdige gebruik dient te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van valproïnezuur verhoogt het gevaar voor psychosen.

Theofylline kan het sedatief effect van de benzodiazepinen tegenwerken.

Farmacokinetische interacties

Farmacokinetische interacties kunnen optreden wanneer bromazepam wordt toegediend samen met geneesmiddelen die het leverenzym CYP3A4 inhiberen door verhoging van de plasmaspiegels van bromazepam.

Gelijktijdige toediening van bromazepam met sterke CYP3A4 inhibitoren (bv. azoolantimycotica, protease inhibitoren, bepaalde macroliden of pompelmoessap) moet met voorzichtigheid gebeuren en een substantiële dosisvermindering moet overwogen worden. In geval van narcotische analgetica, kan ook een versterking van de euforie 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 tijdelijk versterken door de absorptie ervan te verhogen.

Bromazepam induceert geen oxiderende leverenzymen in therapeutische doses.

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, kunnen ook neonatale ontwenningsverschijnselen met hyperexcitabiliteit, agitatie en beven 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 behandeling met bromazepam nodig is gedurende het laatste gedeelte van de zwangerschap, moeten hoge doses vermeden worden en ontweningsverschijnselen en/of het “floppy baby” syndroom goed opgevolgd worden bij de pasgeborene.

Borstvoeding

Aangezien bromazepam in de moedermelk terecht komt, 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 rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sedatie, amnesie, verminderd concentratievermogen en verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen negatief beïnvloeden. Indien de slaapduur onvoldoende is, is de kans op verminderde alertheid groter (zie ook rubriek 4.5). Dit effect is versterkt als de patiënt alcohol gedronken heeft.

4.8. Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld tijdens behandeling met bromazepam met de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeemorgaanklasse	Bijwerkingen
Hartaandoeningen	
Niet bekend	Hartinsufficiëntie met inbegrip van hartstilstand
Oogaandoeningen	
Niet bekend	Diplopie*
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Niet bekend	Misselijkheid*, braken*, constipatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Niet bekend	Vermoeidheid*
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Overgevoeligheid, anafylactische shock, angio-oedeem
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Niet bekend	Vallen, breuken***
Psychische stoornissen	
Niet bekend	Verwardheid*, emotionele stoornis*, veranderd libido, afhankelijkheid aan het geneesmiddel**, misbruik van het geneesmiddel**, ontweningsverschijnselen** Depressie Paradoxe reacties zoals rusteloosheid, opwinding, prikkelbaarheid, agressie, waanvoorstellingen, woede, verhoogde

	frequentie van epilepsieaanvallen**, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, onaangepast gedrag en andere gedragstoornissen** Anterograde amnesie**, geheugenverlies
Nier- en urinewegaandoeningen	
Niet bekend	Urineretentie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Niet bekend	Spierzwakte*
Zenuwstelselaandoeningen	
Niet bekend	Sufheid*, hoofdpijn*, duizeligheid*, verminderde waakzaamheid*, ataxie*
Ademhalingstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Niet bekend	Ademhalingsdepressie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Niet bekend	Rash, pruritus, urticaria
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Verhoging van de transaminasen, geelzucht

* 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.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Er werden geïsoleerde gevallen van bloeddyscrasie gerapporteerd, hoewel geen oorzakelijk verband kon worden aangetoond. Hoewel dit voor bromazepam nog niet werd aangetoond, kunnen benzodiazepinen in het algemeen aanleiding geven tot agranulocytose.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zoals met alle benzodiazepinen zou men zeer zeldzame gevallen van gynaecomastie, menstruele stoornissen, ovulatiestoornissen en anafylaxie kunnen waarnemen.

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 de website: www.fagg.be.

4.9. Overdosering

Symptomen

Benzodiazepinen veroorzaken doorgaans slaperigheid, ataxie, dysartrie en nystagmus. Een overdosering van bromazepam is zelden levensbedreigend als het alleen genomen wordt, maar kan afasie, 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 patiënten. De ademhalingsonderdrukkende effecten van benzodiazepinen zijn ernstiger bij patiënten met een ademhalingsziekte.

Benzodiazepinen 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 (Anexate®), 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 opgevolgd 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: Benzodiazepinederivaten, ATC-code: N05BA08

Bromazepam EG behoort tot de klasse van de benzodiazepinen. Benzodiazepinen hebben anxiolytische, hypnosedatieve, myorelaxerende en anticonvulsieve eigenschappen. De centrale werkingsmechanismen van benzodiazepinen worden verkregen door een versterking van de GABA-erge neurotransmissie ter hoogte van de remmende synapsen. In de aanwezigheid van benzodiazepinen 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 EG selectief de spanning en de angst. In hoge doses heeft het middel een sedatieve en spierverslappende werking.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale inname van Bromazepam EG wordt de maximale plasmaconcentratie binnen de 1 tot 2 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van de bromazepamtabletten bedraagt 60%. Voeding kan de biologische beschikbaarheid van bromazepam verminderen.

Distributie

De biologische beschikbaarheid van het onveranderde product bedraagt gemiddeld 84 %. De plasma-eiwitbinding van Bromazepam EG bedraagt gemiddeld 70 %. De bindingspartners zijn albumine en α -1-glycoproteïnezuur. Het distributievolumen bedraagt ongeveer 50 liter.

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.

Biotransformatie

Bromazepam EG wordt in de lever gemetaboliseerd. Er wordt geen enkele metaboliet met een langere halfwaardetijd dan de moederstof gevormd. Twee metabolieten overwegen kwantitatief: 3-hydroxybromazepam die niet veel bijdraagt aan het farmacologisch effect en 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl)-pyridine (niet werkzaam). Deze twee metabolieten worden in de urine hoofdzakelijk onder geconjugeerde vorm uitgescheiden.

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.

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

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Bromazepam EG 6 mg tabletten:

Lactose
Gepregelatiniseerd zetmeel
Microkristallijne cellulose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Bromazepam EG 12 mg tabletten:

Lactose
Gepregelatiniseerd zetmeel
Microkristallijne cellulose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

5 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Al-blisterverpakking met 50, 60, 90 of 100 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bromazepam EG 6 mg tabletten: BE131896
Bromazepam EG 12 mg tabletten: BE131905

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 1985
Datum van laatste hernieuwing: 09 mei 2012

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2018
Datum van herziening van de tekst: 08/2018