

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dalmadorm 30 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Flurazepamhydrochlorid

Jede Filmtablette enthält 30 mg Flurazepamhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellgelbe bis gelborange, runde Filmtabletten mit einseitiger Bruchrinne.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen

Hinweis:

Die Behandlung mit Benzodiazepinen ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angezeigt.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Behandlung sollte mit der niedrigsten empfohlenen Dosis begonnen werden. Die maximale Dosis sollte nicht überschritten werden. Erwachsene erhalten in der Regel ½ Filmtablette Dalmadorm (entsprechend 15 mg Flurazepamhydrochlorid), als Höchstdosis 1 Filmtablette Dalmadorm (entsprechend 30 mg Flurazepamhydrochlorid).

Ältere Patienten erhalten als Höchstdosis ½ Filmtablette Dalmadorm (entsprechend 15 mg Flurazepamhydrochlorid).

Bei Patienten mit organischen Hirnveränderungen sollte die Dosis individuell verringert werden.

Geschwächte Patienten oder Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion sollten ebenfalls reduzierte Dosen erhalten.

#### Art der Anwendung

Dalmadorm wird abends direkt vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit (z. B. ½ Glas Wasser) eingenommen.

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute kritische Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Flurazepamhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen andere Benzodiazepine
- Myasthenia gravis
- Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)
- schwere Ateminsuffizienz
- Atemdepression

- Schlafapnoe-Syndrom
- schwere Leberinsuffizienz
- spinale und zerebellare Ataxien
- akute Vergiftung mit Alkohol, Sedativa, Hypnotika, Analgetika oder Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium)
- Anti-retroviralen Therapien (z. B. HIV-Protease-Inhibitoren wie Ritonavir oder Saquinavir)

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Toleranzentwicklung

Nach Einnahme von Benzodiazepinen über einige Wochen kann es zu einem Verlust der Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

#### Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden:

Die gleichzeitige Anwendung von Dalmadorm und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie Dalmadorm zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Dalmadorm 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).

#### Abhängigkeit

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 nach der Einnahme therapeutischer Dosen über einen kurzen Zeitraum. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Insbesondere bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht. Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet. Diese können sich in Depressionen, Stimmungsschwankungen, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Schwitzen und Durchfall äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen oder epileptische Anfälle. In seltenen Fällen kann das plötzliche Absetzen, vor allem nach der Einnahme hoher Dosen, zu psychotischen Zuständen, Verwirrtheit und Krämpfen führen.

#### Absetzerscheinungen

Auch beim plötzlichen Beenden einer kürzeren Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Schlafstörungen, 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.

#### Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung soll so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der Absetzphase, 4 Wochen nicht überschreiten. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Es ist angebracht, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren und ihm die allmähliche Verringerung der Dosis genau zu erklären. Darüber hinaus ist es wichtig, dass dem Patienten die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewusst ist, wodurch die Angst vor solchen Symptomen – falls sie beim Absetzen des Medikaments auftreten sollten – verringert werden kann.

#### Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass nach erfolgter Medikamenteneinnahme unter Umständen Handlungen ausgeführt werden, an die sich der Patient später nicht mehr erinnern kann.

Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosierung und kann durch eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer (7–8 Stunden) verringert werden.

#### Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychiatrischen sowie „paradoxen“ Reaktionen wie Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Verkennungen, Wut, Alpträumen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen Verhaltensstörungen kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

#### Bestimmte Patientengruppen

Aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung besteht eine erhöhte Sturzgefahr und damit verbunden die Gefahr von Frakturen.

Benzodiazepine werden nicht zur primären Behandlung von Psychosen empfohlen.

Benzodiazepine sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewandt werden. Unter Umständen kann die depressive Symptomatik verstärkt und so das Risiko eines Suizids erhöht werden.

Im Falle von Verlust- und Trauerreaktionen kann eine psychologische Behandlung behindert werden.

Benzodiazepine sollten bei Patienten mit Alkohol- und Drogenmissbrauch in der Anamnese nur mit äußerster Vorsicht angewendet

werden. In der Regel erfolgt bei diesen Patienten keine Verschreibung.

Bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion ist – wie allgemein üblich – Vorsicht geboten und gegebenenfalls die Dosierung zu verringern. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten nicht mit Benzodiazepinen behandelt werden, da hierdurch das Risiko einer Enzephalopathie erhöht wird.

Eine niedrigere Dosis wird auch für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz aufgrund des Risikos einer Atemdepression empfohlen.

#### **Kinder und Jugendliche**

Benzodiazepine sollten Kindern und Jugendlichen nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden.

#### **Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten und Patienten mit hirnorganischen Veränderungen ist die Dosierung zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei gleichzeitiger Anwendung von Flurazepamhydrochlorid mit folgenden Arzneimitteln kann es zu gegenseitiger Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung kommen:

- Sedativa, Hypnotika und Narkotika
- Analgetika
- Neuroleptika
- Antiepileptika
- Anxiolytika
- Antihistaminika
- Antidepressiva, Lithium
- Antihypertensiva und Betablocker

Opiode:

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimitteln wie Dalmadorm 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).

Die Kombination mit Narkoanalgetika (z. B. Opiaten) kann zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu beschleunigter Abhängigkeitsentwicklung führen.

Die Kombination mit 4-Hydroxybutansäure (Natriumoxybat) kann zu einer verstärkten Atemdepression führen.

Die gleichzeitige Gabe von bestimmten antiretroviralen Therapien (z. B. HIV-Protease-Inhibitoren wie Ritonavir oder Saquinavir) kann die Plasmakonzentrationen von Flurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3.).

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxantien kann die muskelrelaxierende Wirkung verstärkt werden – insbesondere bei älteren Patienten und bei höherer Dosierung (Sturzgefahr!).

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

- H<sub>2</sub>-Blocker wie Cimetidin
- Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol
- Antikonzeptiva („Pille“)
- Makrolidantibiotika wie Erythromycin

Induktoren der Leberenzyme wie z. B. Rifampicin können die Wirkung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen abschwächen.

Während der Behandlung mit Dalmadorm sollte kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Dalmadorm in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird. Auch die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, werden durch diese Kombination zusätzlich beeinträchtigt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Frauen im gebärfähigen Alter**

Der behandelnde Arzt sollte Patientinnen im gebärfähigen Alter auffordern, eine während der Behandlung mit Dalmadorm geplante oder eintretende Schwangerschaft sofort mitzuteilen und über eine Weiterführung bzw. einen Abbruch der Therapie nach den zuvor genannten Kriterien entscheiden.

##### **Schwangerschaft**

Die Anwendung von Benzodiazepinen im ersten Schwangerschaftsdrittel scheint mit einem erhöhten Risiko von Missbildungen assoziiert zu sein. Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen liegen vor. Dalmadorm sollte daher während der gesamten Schwangerschaft nur in Ausnahmefällen bei zwingender Indikation angewendet werden.

Ein längerfristiger Gebrauch von Dalmadorm über einen Zeitraum von mehreren Wochen im letzten Drittel der Schwangerschaft kann zu einem Entzugssyndrom des Neugeborenen führen. Gabe größerer Dosen von Dalmadorm vor oder während der Geburt können beim Neugeborenen Hypothermie, Hypotonie, Atemdepression und Trinkschwäche (sog. „floppy-infant-syndrome“) hervorrufen.

##### **Stillzeit**

Dalmadorm geht in die Muttermilch über. Deshalb sollte es während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Bei zwingender Indikation sollte abgestellt werden.

##### **Fertilität**

Es liegen keine Daten zur Beeinflussung der Fertilität vor.

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

Sedierung, Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit und beeinträchtigte Muskelfunktion können sich nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender

Schlafdauer und im Zusammenwirken mit Alkohol (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

In Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten und der eingenommenen Dosis können insbesondere zu Beginn der Therapie folgende Nebenwirkungen auftreten:

- Somnolenz, verringerte Aufmerksamkeit, Müdigkeit
- gedämpfte Emotionen, Verwirrtheit
- Muskelschwäche, Ataxie, Bewegungsunsicherheit
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl, Sehstörungen
- Nachwirkungen am folgenden Tage (Schläfrigkeit, herabgesetzte Reaktionsfähigkeit usw.)

In der Regel verringern sich diese Symptome bei wiederholter Anwendung.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10), 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).

Siehe Tabelle auf Seite 3

Die Anwendung von Benzodiazepinen (auch schon in therapeutischen Dosen) kann zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen; bei Beenden der Therapie können Entzugs- und Rebound-Phänomene auftreten.

##### **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](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Wie auch bei anderen Benzodiazepinen ist eine Überdosierung von Flurazepamhydrochlorid im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich, es sei denn, dass es zusammen mit anderen ZNS-wirksamen Substanzen – einschließlich Alkohol – eingenommen wurde (Cave: Mehrfachintoxikation!).

##### **Symptome der Überdosierung**

Intoxikationen mit Benzodiazepinen sind gewöhnlich – in Abhängigkeit von der eingenommenen Dosis – durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet, die von Somnolenz, geistiger Verwirrung, Lethargie, Sehstörungen und Dys-tonie bis hin zu Ataxie, Bewusstlosigkeit, zentraler Atem- und Kreislaufdepression, Koma und selten zu einem tödlichen Ausgang reichen können.

Organsysteme	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>					Erkrankungen des Blutes (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie)
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Überempfindlichkeit (z. B. Angioödem)		
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Gedämpfte Emotionen				Verwirrtheit, Halluzinationen, Abhängigkeit, Entzugserscheinungen, Rebound Effekt, Depression (eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen demaskiert werden), psychiatrische sowie paradoxe Reaktionen (z. B. Angst, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Alpträume, Unruhe, Erregungszustände, Verwirrtheit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, psychotische Erkrankungen, Verhaltensstörungen, emotionale Störungen, Suizidversuch, Suizidgedanken)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Somnolenz, verringerte Aufmerksamkeit, Ataxie, Schwindelgefühle, Kopfschmerzen, Dysgeusie				Extrapyramidale Erkrankungen, Nachwirkungen am folgenden Tag (Schläfrigkeit, herabgesetzte Reaktionsfähigkeit), anterograde Amnesien
<i>Augenerkrankungen</i>			Sehstörungen (Diplopie)		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>			Vertigo		
<i>Gefäßerkrankungen</i>			Hypotonie		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			Atemdepression (insbesondere während der Nacht)		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Störungen im Magen-Darm-Trakt, Übelkeit			
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				Ikterus, erhöhte Leberenzyme	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Hautreaktionen (z. B. Hautausschlag)			
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Muskelschwäche, Aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung besteht eine erhöhte Sturzgefahr und damit verbunden die Gefahr von Frakturen bei älteren Menschen				
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>			Harnretention		
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Änderungen der Libido			
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Müdigkeit				Sturzgefahr

**Therapie der Überdosierung**

Patienten mit leichteren Vergiftungserscheinungen sollten unter Atem- und Kreislaufkontrolle ausschlafen. Induziertes Erbrechen wird nicht empfohlen. Durch die Verabreichung von Aktivkohle kann die Resorption begrenzt werden.

Eine Magenspülung wird nicht routinemäßig empfohlen, jedoch kann diese in schweren Fällen eine Maßnahme darstellen. In schweren Fällen können weitere Maßnahmen (Kreislaufstabilisierung, Intensivüberwachung) erforderlich werden.

Auf Grund der hohen Plasma-Eiweiß-Bindung und des großen Verteilungsvolumens dürften forcierte Dialyse oder Hämodialyse bei reinen Flurazepamvergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

Zur Aufhebung der zentraldämpfenden Wirkung ist die Gabe von Flumazenil bei Intoxikation mit schweren Atem- und Herzkreislaufproblemen angezeigt. Jedoch sollte durch die Gabe von Flumazenil die Grundversorgung der Atemwege und der Atmung nicht beendet werden. Die standardmäßige Gabe von Flumazenil ist kontraindiziert, da es zu Nebenwirkungen wie Krampfanfällen kommen kann.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sedativa / Hypnotika, Benzodiazepin-Derivate  
ATC-Code: N05CD01

Flurazepamhydrochlorid ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepine und bindet mit hoher Affinität an spezifische Benzodiazepinrezeptoren im ZNS. Flurazepamhydrochlorid verstärkt die hemmende Wirkung der GABA-ergen Übertragung auf unterschiedliche Neuronenverbände. Hieraus resultieren die spannungs-, erregungs- und angstdämpfenden Eigenschaften sowie sedierenden und hypnotischen Effekte. Darüber hinaus zeigt Flurazepamhydrochlorid den Muskeltonus dämpfende und antikonvulsive Eigenschaften.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Flurazepamhydrochlorid wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach oraler Gabe von 30 mg Flurazepamhydrochlorid wurden für Flurazepam  $C_{max}$ -Werte von 1,5 ng/ml nach 1–3 Stunden gemessen. Die maximalen Plasmakonzentrationen der beiden im Tierversuch pharmakologisch wirksameren Hauptmetabolite  $N_1$ -Hydroxyethylflurazepam und  $N_1$ -Desalkylflurazepam wurden für den ersteren nach 1–4 Stunden und für den letzteren nach 0,5–96 Stunden gemessen. Bei den meisten Probanden erreichte die  $N_1$ -Desalkylflurazepam-Konzentration nach 1–24 Stunden einen Plateauwert.

Die  $C_{max}$ -Werte für  $N_1$ -Hydroxyethylflurazepam lagen nach oraler Gabe von 30 mg Flurazepamhydrochlorid bei 5–10 ng/ml und für  $N_1$ -Desalkylflurazepam bei 10–22 ng/ml. Die Plasmahalbwertszeit für Flurazepamhydrochlorid und  $N_1$ -Hydroxyethylflurazepam betrug 3,1 Stunden bzw. 2,3–3,4 Stunden. Für  $N_1$ -Desalkylflurazepam lagen die entsprechenden Werte bei 19–133 Stunden.

Bei älteren Probanden (66–85 Jahre) wurden noch höhere Werte gemessen (71–289 Stunden).

Bei Einnahme von 15 mg Flurazepamhydrochlorid pro Tag über einen Zeitraum von 15 Tagen akkumulierte das  $N_1$ -Desalkylflurazepam, so dass die am 15. Tag gemessenen Plasmakonzentrationen 7,5-mal höher waren als die am ersten Tag ermittelten.

Die für Flurazepam und  $N_1$ -Desalkylflurazepam gemessene Plasmaproteinbindung betrug 95–96,2% bzw. 98%, während die Werte für  $N_1$ -Hydroxyethylflurazepam zwischen 88 und 92,3% lagen.

Flurazepamhydrochlorid wird bereits in der Dünndarmmucosa und bei der ersten Leberpassage desalkyliert. Hauptmetabolite im Pfortaderblut sind das Mono- und Didesethylflurazepam.

Flurazepamhydrochlorid und seine Metabolite werden hauptsächlich renal eliminiert. So fand man nach Gabe von  $^{14}C$ -Flurazepamhydrochlorid innerhalb von 72 Stunden 81% der Radioaktivität im Urin und nur 8–9% in den Faeces. Hauptmetabolit im Urin, der nur 0,1–0,2% unverändertes Flurazepamhydrochlorid enthielt, war das hauptsächlich als Konjugat vorliegende  $N_1$ -Hydroxyethylflurazepam, das 30–55% der Dosis ausmachte.

Außerdem fand man nach enzymatischer Spaltung  $N_1$ -Desalkylflurazepam (2% der Dosis) und 3-Hydroxydesalkylflurazepam (2–3,3% der Dosis). Nur 1,6–5,3% der Dosis lagen in freier Form der betreffenden Metabolite im Urin vor.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit****Akute Toxizität**

Siehe Abschnitt 4.9.

**Chronische Toxizität**

Die wiederholte tägliche orale Gabe von Flurazepamhydrochlorid-Base an Ratten und Hunden über einen Zeitraum von 6 bzw. 12 Monaten führte in einer Dosierung von 90 mg/kg KG/Tag zur Abnahme des Körpergewichts, Anstieg der Serum-GOT und der alkalischen Phosphatase sowie zu einer Erhöhung des Lebergewichtes und Fettiltration in der Leber.

**Mutagenes und tumorerzeugendes Potential**

Dalmadorm wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Die bisher durchgeführten Tests verliefen allerdings negativ. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

**Reproduktionstoxizität**

Die pränatale Exposition von Dalmadorm ergab in Tierstudien (Mäusen, Ratten, Kaninchen) bis 30 mg/kg KG keinen Anhalt für ein teratogenes Potential. Ab 3 mg/kg KG wurden erhöhte Resorptionsraten beobachtet. Retardierende Effekte bei der  $F_1$ -Generation traten nach Applikation von 27 mg/kg KG (Ossifikationsstörungen) und 30 mg/kg KG (Körpergewichtsdepressionen) auf. Eine Einschränkung der Fertilität bei Ratten wurde nicht nachgewiesen.

Flurazepamhydrochlorid ist plazentagängig und erscheint in der Muttermilch.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Maisstärke  
Mannitol (Ph. Eur.)  
mikrokristalline Cellulose  
Talkum  
Hypromellose  
Stearinsäure (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Ethylcellulose  
Macrogol 400  
Macrogol 6000  
Titandioxid (E 171)  
Eisenoxide und -hydroxide (E 172)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Filmtabletten sind in Blister verpackt und in folgenden Packungsgrößen erhältlich:  
OP 20 [N 2](#)

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Viatrix Healthcare GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

6029073.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
6. Juni 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
18. April 2012

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2022

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln**

Benzodiazepine sind Arzneistoffe, die überwiegend zur vorübergehenden Behandlung schwerer Angstzustände, Schlafstörungen sowie zur Behandlung von Muskelverspannungen und Epilepsien eingesetzt werden. Nach bisherigen Erkenntnissen werden Benzodiazepine zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet, was zu einer Abhängig-

keitsentwicklung führen kann. Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung an.

Neben ihrem Abhängigkeitspotential haben Benzodiazepine weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, z. B. Beeinträchtigung 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 Benzodiazepineinnahme steigenden Risikos einer Abhängigkeitsentwicklung nur in begründeten Ausnahmefällen möglich. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die so genannte „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 keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
8. Verordnungen von Benzodiazepinen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgestellt und dem Patienten persönlich ausgehändigt werden.
9. Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformation sowie der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
10. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt