

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

durazepam 50 mg forte • Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 50 mg Oxazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 130,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

durazepam 50 mg forte sind weiße, runde flache Tabletten mit Facettenrand und der Prägung „50“ und einer Markierungsrinne. Die Markierungsrinne ist zwischen „5“ und „0“. Die Tablette ist nicht zur Teilung geeignet.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur ergänzenden kurzfristigen Therapie schwerer Angst-, Spannungs- und Erregungszustände ausschließlich bei stationären Patienten, wenn eine hoch dosierte Einnahme von Benzodiazepinen erforderlich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung und Anwendungsdauer sind im Einzelfall von der individuellen Reaktionslage, Art und Schwere des Krankheitsbildes abhängig. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering, und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Stationäre Behandlung schwerer Angst-, Spannungs- und Erregungszustände

Diese Dosierungsstärke eignet sich ausschließlich zur stationären Therapie, wenn hohe Dosen von Oxazepam erforderlich sind.

Die Anfangsdosis sollte 25–50 mg Oxazepam betragen. Danach kann die Tagesdosis erforderlichenfalls auf bis zu 150 mg Oxazepam/Tag gesteigert werden.

Falls eine Anfangsdosis von weniger als 50 mg Oxazepam erforderlich ist, bzw. Dosissteigerungen von weniger als 50 mg notwendig sein sollten, muss auf ein anderes Präparat ausgewichen werden.

Die Tagesgesamtdosis beträgt in der Regel 50–150 mg Oxazepam/Tag. Sie kann auf mehrere Einzelgaben mit einer größeren Dosis zur Nacht verteilt werden. In Ausnahmefällen können Tagesdosen bis maximal 200 mg Oxazepam gegeben werden.

Ältere oder geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atmungsschwäche erhalten in der Regel die Hälfte der oben angegebenen Tagesdosierung. Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes ist *durazepam 50 mg forte* hier nicht geeignet.

Art der Anwendung

Die Tablette wird unabhängig von den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Dauer der Anwendung

Die Anwendungsdauer dieser Stärke ist auf Einzelgaben bzw. auf wenige Tage zu beschränken.

Zu beachten ist, dass nach längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) und nach plötzlichem Absetzen der Therapie Angst-, Erregungs- und Spannungszustände, innere Unruhe vorübergehend verstärkt wieder auftreten können (siehe Absetzerscheinungen und Entzugssymptome in Abschnitt 4.4).

Die Behandlung sollte daher nicht plötzlich – insbesondere nach hoch dosierter Einnahme oder bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch – sondern durch schrittweise Verringerung der Dosis beendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

durazepam 50 mg forte darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Abhängigkeitsanamnese (Alkohol, Arzneimittel, Drogen)
- akuter Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel(Opiattyp)- sowie Psychopharmakavergiftung (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium)
- Myasthenia gravis
- spinalen und zerebellaren Ataxien
- schwerer respiratorischer Insuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom.

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes ist *durazepam 50 mg forte* für Kinder und Jugendliche bis zu 14 Jahren nicht geeignet.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dauer der Anwendung

In Abhängigkeit von der Indikation sollte die Dauer der Anwendung so kurz wie möglich sein. Routinemäßig wiederholte Verordnungen sollten vermieden werden. Es kann von Vorteil sein, den Patienten bei Behandlungsbeginn über die begrenzte Behandlungsdauer zu informieren und dass danach die Dosis schrittweise reduziert wird. Darüber hinaus ist es wichtig, die Patienten über mögliche „Rebound-Phänomene“ aufzuklären, um dadurch die Angst bei eventuell auftretenden Symptomen nach Absetzen des Arzneimittels zu nehmen.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von *durazepam 50 mg forte* 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 *durazepam 50 mg forte* zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von *durazepam 50 mg forte* 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).

Kinder und Jugendliche

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Oxazepam bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studien vor. Deshalb sollte Oxazepam bei Jugendlichen unter 18 Jahren nur unter besonders sorgfältiger Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden.

Nicht alle Angst-, Spannungs- und Erregungszustände oder Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Behandlung. Sie sind häufig Folgeerscheinungen körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder gezielte Behandlung der Grundkrankheiten behoben werden.

Toleranzentwicklung

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

Bei vorbestehender Alkohol- oder Barbiturat-Abhängigkeit ist Kreuztoleranz möglich.

Abhängigkeit

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

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet (siehe unten).

Absetzerscheinungen/Entzugssymptome

Beim Beenden insbesondere einer längeren Behandlung kann es zu Entzugssymptomen kommen.

Diese können sich in Schlafstörungen, vermehrtem Träumen, Kopfschmerzen, Muskelverspannungen, Angst, innerer Unruhe, Schwitzen, Zittern, Spannungszuständen, Stimmungswechsel, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern.

In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Verwirrheitszustände, Depersonalisation, Derealisation, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Auch beim Beenden einer kürzeren Behandlung kann es zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen führten, vorübergehend in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und Unruhe möglich.

Da das Risiko von Entzugs- bzw. Absetzsymptomen nach plötzlichem Beenden der Therapie höher ist, wird empfohlen, die Behandlung durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden.

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 h) verringert werden.

Psychische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychischen sowie „paradoxen“ Reaktionen kommen (siehe Abschnitt 4.8). In diesen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Besondere Patientengruppen

Benzodiazepine sollten nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens an Kinder gegeben werden. Die Anwendung sollte so kurz wie möglich erfolgen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Oxazepam kann die Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie begünstigen. Daher sollte durazepam 50 mg forte nur mit Vorsicht bei Patienten mit Leberinsuffizienz angewendet werden.

Patienten mit beeinträchtigter respiratorischer Funktion

Die Anwendung von Oxazepam, kann zu potentiell tödlicher Atemdepression führen (siehe Abschnitt 4.3).

Schilddrüsenerkrankung

Bei Patienten mit Hyperthyreoidismus wurde eine erhöhte Clearance und eine verkürzte Halbwertszeit von Oxazepam beobachtet. Bei schwerem Hyperthyreoidismus kann die Glucuronidierung von Oxazepam vermindert sein.

Verlust oder Trauer

Benzodiazepine könnten eine normale psychologische Verarbeitung, im Falle eines Verlustes und Trauer, verhindern.

Risikopatienten

Zu Beginn der Therapie sollte die individuelle Reaktion des Patienten auf das Arzneimittel kontrolliert werden, um z. B. eine relative Überdosierung möglichst schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für die aufgeführten Risikopatienten.

Bei normaler Atemfunktion wirkt Oxazepam nicht atemdämpfend, jedoch ist die Anwendung bei Patienten mit akuter oder chronischer respiratorischer Insuffizienz, wie z. B. chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) sorgfältig abzuwägen.

Bei älteren und geschwächten Patienten sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und/

oder Hypotonie, die auf Benzodiazepine oft stärker als erwünscht ansprechen, sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, ist die Verordnung sorgfältig abzuwägen. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Gegebenenfalls sollte die Dosis verringert oder Oxazepam abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Obwohl eine Blutdrucksenkung nicht häufig auftritt, sollte Oxazepam mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen ein Blutdruckabfall kardiale Komplikationen auslösen könnte. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten.

Benzodiazepine werden zur primären Behandlung von Psychosen nicht 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. In diesem Fall sollte die Dosierung reduziert oder die Behandlung mit Oxazepam beendet werden.

Bei Patienten mit Epilepsie können durch plötzliches Absetzen von Oxazepam Krampfanfälle ausgelöst werden.

Krämpfe/Krampfanfälle treten bei Patienten, die bereits an einer Anfalls-Krankheit leiden, oder die andere Arzneimittel (z. B. Antidepressiva), die die Anfallsbereitschaft erhöhen, einnehmen, vermehrt auf.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten durazepam 50 mg forte nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

- Sedativa, Hypnotika, Narkotika, Barbiturate, Anästhetika
- Opiat-Analgetika
- Antiepileptika
- Neuroleptika
- Anxiolytika, Antidepressiva, Lithium
- sedierende Antihistaminika
- Betarezeptorenblocker.

Dies gilt insbesondere auch für den gleichzeitigen Alkoholgenuß, durch den die Wirkungen in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt werden können.

Die Kombination mit Opiat-Analgetika kann durch Verstärkung der euphorisierenden Wirkung die Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit fördern. Ältere Patienten benötigen eine besondere Kontrolle.

Opioid

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie durazepam 50 mg forte 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).

Benzodiazepine in Kombination mit 4-Hydroxybutansäure (Natriumoxybat) können eine Atemdepression verstärken.

Die Einnahme von Theophyllin oder Aminophyllin kann die zentral dämpfende Wirkung von Oxazepam verringern.

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxantien wird die relaxierende Wirkung verstärkt.

Bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln, wie z. B. Antihypertonika oder Antidiabetika stehen, sind Art und Umfang von Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar. Daher sollte der behandelnde Arzt vor Beginn der Behandlung abklären, ob entsprechende Dauerbehandlungen bestehen. In solchen Fällen ist, insbesondere vor Beginn der Behandlung, besondere Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Oxazepam sollte während Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation angewandt werden.

Oxazepam passiert die Plazenta. Im Nabelschnurblut wurde eine annähernd gleiche Konzentration wie im maternalen Blut gemessen. Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft über längere Zeit Benzodiazepine eingenommen haben, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Diese Kinder zeigen Entzugssymptome in der Postpartalphase.

Wenn aus zwingenden Gründen Oxazepam in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie Ateminsuffizienz, Hypothermie, herabgesetzte Muskelspannung und Trinkschwäche („floppy infant syndrome“) zu erwarten. Falls Oxazepam einer Patientin im reproduktionsfähigen Alter verschrieben wird, sollte diese darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht, oder eine Schwangerschaft vermutet.

Das Missbildungsrisiko beim Menschen nach Einnahme therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft scheint gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten ergaben.

Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen liegen vor.

Stillzeit

Oxazepam geht in die Muttermilch über. Die Halbwertszeit von Oxazepam im Neugeborenen beträgt ca. 22 Stunden. Aufgrund der möglichen Akkumulation im Säugling muss bei wiederholter Gabe abgestillt bzw. das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität beim Menschen sind nicht verfügbar. Studien an weiblichen Mäusen haben eine Verminderung der Paarungsbereitschaft gezeigt.

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

Diese Arzneimittel können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird (Sedierung, Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit, beeinträchtigte Muskelfunktion). Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder nach unzureichender Schlafdauer.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten ganz, zumindest jedoch während der ersten Tage der Behandlung unterbleiben. Die Entscheidung trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind häufig dosisabhängig unterschiedlich stark ausgeprägt und treten vor allem in den ersten Tagen der Behandlung bzw. bei älteren Patienten auf. Sie können durch sorgfältige und individuelle Einstellung der Tagesdosen vermindert oder vermieden werden.

Innerhalb der Systemorganklassen wurden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit in folgenden Kategorien aufgelistet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Weiterhin können, insbesondere bei älteren Patienten und Kindern, psychische Reaktionen (z. B. Halluzinationen, Alpträume, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen) sowie „paradoxe Reaktionen“ (z. B. Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, akute Erregungszustände, Angst, Wut, Suizidalität, Muskelkrämpfe und Schlafstörungen) auftreten. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Oxazepam beendet werden.

Oxazepam besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen besteht die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung (siehe Abschnitt 4.4).

Beim Beenden der Behandlung mit Oxazepam können Absetzerscheinungen (z. B. Rebound-Phänomene) bzw. Entzugssymptome auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Beim Auftreten von Artikulationsstörungen, Bewegungs- und Gangunsicherheit ist die Dosis vor wiederholter Anwendung zu verringern.

Bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.

Obwohl folgende Nebenwirkungen bisher nicht für Oxazepam berichtet wurden, sind sie unter ähnlichen Wirkstoffen aufgetreten:

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Thrombozytopenie, Blutbildveränderungen einschließlich Agranulozytose, Pancytopenie, Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktionen, Hautreaktionen
Endokrine Erkrankungen	
Nicht bekannt	SIADH (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion), Hyponatriämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt	Appetitsteigerung oder -abnahme
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Depression, Demaskierung einer Depression
Gelegentlich	Störung der sexuellen Erregung, Erektionsstörung, Orgasmus anomal
Nicht bekannt	verlängerte Reaktionszeit und Konzentrationsstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Sedierung, Schläfrigkeit
Häufig	Ataxie, Konfusion, Benommenheit (diese Erscheinungen können auch am Folgetag noch fortbestehen)
Nicht bekannt	Koma, extrapyramidale Erkrankung, Muskelkrämpfe, anterograde Amnesie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Dysarthrie, Bewegungs- und Gangunsicherheit
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt	Sehstörungen (einschließlich Diplopie und verschwommenes Sehen)
Gefäßberkrankungen	
Nicht bekannt	Hypotonie, Blutdrucksenkung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Nicht bekannt	Atemdepression, vor allem bei bestehender Atemwegsobstruktion und bei Patienten mit hirnanorganischen Veränderungen, Apnoe, Verschlechterung einer Schlafapnoe, (das Ausmaß einer Atemdepression nach Anwendung von Benzodiazepinen ist dosisabhängig, wobei schwerere Atemdepressionen nach hoher Dosierung auftreten können), Verschlechterung einer obstruktiven Lungenerkrankung (COPD).
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Nausea, Mundtrockenheit
Nicht bekannt	Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Ikterus, erhöhte Bilirubinwerte, Anstieg der Lebertransaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Muskelschwäche
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Ermüdung
Häufig	Asthenie
Nicht bekannt	Paradoxe Reaktionen, einschließlich Ängstlichkeit (siehe auch unter „Psychische Erkrankungen“), Hypothermie

Zyklusstörungen, EEG-Veränderungen, Blutbildveränderungen einschließlich Agranulozytose, verschwommenes Sehen, Doppelbilder, Inkontinenz, Fieber, Stupor, Orientierungsstörungen und Euphorie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine

kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wie auch bei anderen Benzodiazepinen ist eine Überdosierung von Oxazepam im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich, es sei denn, dass es zusammen mit anderen ZNS-wirksamen Substanzen – einschließlich Alkohol – eingenommen wurde.

Symptome einer Überdosierung

Intoxikationen mit Benzodiazepinen sind gewöhnlich – in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis – durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet.

Symptome leichter Überdosierung können z. B. Benommenheit, Somnolenz, geistige Verwirrung, Lethargie, Sehstörungen, undeutliches Sprechen, muskuläre Störungen (Dystonie, Ataxie, Dyskinesie) und Blutdruckabfall sein.

In Fällen hochgradiger Intoxikation können zentrale Atem- und Kreislauf-Depression (Zyanose, komatöse Bewusstseinsstrübung) auftreten.

In der Abklingphase der Intoxikation wurden hochgradige Erregungszustände beobachtet.

Maßnahmen bei Überdosierung

Patienten mit leichteren Vergiftungserscheinungen sollten unter Atem- und Kreislaufkontrolle ausschlafen. In schwereren Fällen können weitere Maßnahmen (Magenspülung, Kreislaufstabilisierung, Intensivüberwachung) erforderlich werden.

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

Das Auslösen von Erbrechen wird nicht empfohlen. Die Verabreichung von Aktivkohle kann die weitere Resorption verringern. Flumazenil soll die zentraldepressive Wirkung bei Intoxikationen mit schwerer Atem- und Herz-Kreislauf-Störung antagonisieren. Die Kontrolle der respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen sollte beibehalten werden. Der Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil ist nicht bei Patienten mit Epilepsie indiziert, die mit Benzodiazepinen behandelt wurden. Die Antagonisierung der Benzodiazepine kann bei diesen Patienten Krampfanfälle auslösen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytika / Benzodiazepine
ATC-Code: N05BA04

Oxazepam ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepine mit angst-, spannungs- und erregungsdämpfenden Eigenschaften sowie sedierenden und hypnotischen Effekten. Darüber hinaus zeigt Oxazepam in hohen Dosen den Muskeltonus dämpfende und antikonvulsive Wirkungen.

Oxazepam bindet mit mittelstarker Affinität an spezifische Rezeptoren im Zentralnervensystem, den Benzodiazepinrezeptoren des GABA-ergen Transmittersystems. Nach

Bindung an den Benzodiazepinrezeptor verstärkt Oxazepam die hemmende Wirkung der GABA-ergen Übertragung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oxazepam wird nach oraler Gabe langsam, aber nahezu vollständig resorbiert. Die Resorptionshalbwertszeit wurde in verschiedenen Studien auf durchschnittlich 34–48 min (8–93 min) eingestuft. Der First-pass-Effekt scheint gering zu sein. Harnausscheidungs-raten des Glucuronids lassen auf eine Bioverfügbarkeit von 80–90 % aus dem Magen-Darm-Trakt schließen.

Verteilung

Oxazepam wird zu etwa 95–98 % an Plasmaproteine gebunden.

Maximale Plasmaspiegel sind in der Mehrzahl der Fälle in 1–3 h erreicht. Nach einer Einzeldosis von 15 mg beträgt der maximale Plasmaspiegel an freiem Oxazepam im Mittel 250–350 ng/ml. Nach oraler Gabe von 30 mg Oxazepam wurden in verschiedenen Studien mittlere Werte für die Plasmakonzentrationen von 622–837 ng/ml gefunden (Werte von 427–1265 ng/ml) nach etwa 2–3 h (0,5–8 h). Die Höhe der Plasmakonzentrationen korreliert mit der verabreichten Dosis. Eine Korrelation zwischen Plasmakonzentration und klinischer Wirksamkeit wurde nicht festgestellt.

Das Verteilungsvolumen beträgt 0,6–2 l/kg Körpergewicht, bei Niereninsuffizienz und Hämodialyse-Patienten 5,8 bzw. 3,4 l/kg Körpergewicht.

Metabolismus

Oxazepam wird in der Leber (40 % in 6 h) zum inaktiven Hauptmetabolit Oxazepam-O-Glucuronid transformiert. Daneben wurden 6 weitere, zum Teil glucuronidierte, inaktive Metaboliten in geringen Mengen gefunden. Metabolismus und Elimination des Oxazepams werden durch bestehende Lebererkrankungen (z. B. Hepatitis und Zirrhose) nicht signifikant verändert. Eine Verringerung der Plasmaeiweißbindung bei gleichzeitiger Erhöhung des Verteilungsvolumens und einer damit einhergehenden Verringerung der totalen Plasmaspiegel, wodurch die Plasmaspiegel des freien Oxazepams im Normalbereich bleiben, wurde beobachtet.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt fast ausschließlich renal (mehr als 80 %).

Der Plasmaverlauf ist biexponentiell. Die terminale Plasmahalbwertszeit wurde interindividuell und methodenabhängig schwankend zwischen 6 und 25 h angegeben. Sie war bei weiblichen Probanden länger (Durchschnitt 9,7 h) als bei männlichen Probanden (Durchschnitt 7,8 h). Die Clearance liegt bei etwa 0,8–2,1 ml/min/kg.

Innerhalb von 72 h wurden etwa 80 % vom Wirkstoff als Oxazepam-O-Glucuronid und weniger als 1 % als freies Oxazepam im Urin wiedergefunden. Freies Oxazepam sowie die 6 inaktiven Metabolite summieren sich zu ca. 5 % der verabreichten Dosis im Urin.

In den Faeces wurden durchschnittlich weniger als 10 % Gesamt-Oxazepam gefunden.

Bei bestehender Niereninsuffizienz bleiben die metabolische Clearance von Oxazepam

sowie die Plasmaspiegel des nicht-protein-gebundenen Oxazepams im Normalbereich, das Oxazepamglucuronid kumuliert durch verlängerte Eliminationshalbwertszeit. Die fäkale Elimination steigt mit dem Grad der Niereninsuffizienz.

Während einer 6-stündigen Dialyse wurde praktisch kein Oxazepam und etwa 8 % der gegebenen Dosis in Form des Oxazepamglucuronids eliminiert.

Pharmakokinetik in Schwangerschaft und Stillzeit

Oxazepam und Oxazepamglucuronid passieren die Plazenta. Der Fötus inaktiviert das Oxazepam ebenfalls durch Glucuronidierung, jedoch langsamer als die Mutter. 70–100 % der mütterlichen Konzentration konnten in der Spätschwangerschaft im Plasma des Föten nachgewiesen werden. Die Eliminationshalbwertszeit beim Neugeborenen beträgt etwa 22 h, nach einigen Tagen erfolgt die Metabolisierung mit fast der gleichen Geschwindigkeit wie beim Erwachsenen.

Die Konzentration in der Muttermilch beträgt rund 10 % der mütterlichen Plasmaspiegel. Bei einer maximalen Trinkmenge von 1 l/Tag nimmt der Säugling maximal 1/1000 der absoluten mütterlichen Gesamtdosis in Form von freiem Oxazepam und des Oxazepamglucuronid auf. Unter Berücksichtigung der altersabhängigen Trinkmenge kann davon ausgegangen werden, dass ein Säugling nicht mehr als 1/100 (auf kg KG bezogen) der Erwachsenenosis aufnimmt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute toxikologische Wirkungen von Oxazepam betreffen vorwiegend das zentrale Nervensystem (siehe Abschnitt 4.9).

Die chronische Verabreichung verursachte bei Ratten eine dosisabhängige zentrilobuläre Hypertrophie der Leberzellen und reversible Fetteinlagerungen bei sehr hohen Dosierungen. Bei Ratten traten weiterhin Nephropathien und nichtneoplastische Läsionen im Magen und Dünndarm auf. Bei Hunden führten Dosierungen bis zu 960 mg/kg vereinzelt zur Prostata-Atrophie. Die Relevanz für den Menschen ist unklar.

Die Ergebnisse einer umfangreichen Mutagenitätsprüfung mit Oxazepam ergaben keine Hinweise auf ein genotoxisches Potential. In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen traten dosisabhängig Leberadenome und -karzinome sowie follikuläre Schilddrüsenadenome auf. Sie werden als Konsequenz der für Benzodiazepine beschriebenen Enzyminduktion in der Leber von Nagern gewertet.

Oxazepam passiert die Plazenta. Im Nabelschnurblut wurde eine annähernd gleiche Konzentration wie im maternalen Blut gemessen.

Oxazepam zeigte bei Untersuchungen an Ratte, Kaninchen und Maus keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften. Es gibt Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen von benzodiazepinexponierten Muttertieren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes Tablettenbehältnis aus Polypropylen mit weißer PE-Kappe und PE-Stopfen verschlossen.

Packungen mit 10, 20 und 50 Tabletten.
Klinikpackungen mit 100, 500 und 1000 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

2516.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

13. September 1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. März 2006

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFABGRENZUNG

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

Abhängigkeitsentwicklung 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 verwenden.
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 sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!
6. Innerhalb der Therapiedauer möglichst frühzeitig schrittweise Dosisreduktion (Ausschleichen) bzw. Vergrößerung des Dosisintervalls, 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 Benzodiazepin 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