

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adumbran® 10 mg
Tabletten
Wirkstoff: Oxazepam

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Adumbran® 10 mg enthält 10 mg Oxazepam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Weiß, runde, flach gewölbte Tabletten mit Facettenrand und einer Bruchrinne.
Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen.

Zur symptomatischen Behandlung von Durchschlafstörungen.

Hinweis:

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.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Anwendungsdauer sind im Einzelfall von der individuellen Reaktionslage, Art und Schwere des Krankheitsbildes abhängig. Die Behandlungsdauer sollte sorgfältig abgewogen werden, weil Abhängigkeit sich schon innerhalb weniger Wochen entwickeln kann. Deshalb sollte die Behandlungsdauer in Abhängigkeit von der Indikation so kurz und die Dosis so gering wie möglich gehalten werden.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Behandlungsbedürftige Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände

In der Regel beträgt die Tagesdosis bei ambulanter Behandlung für Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre 2 – 3 Tabletten (20 – 30 mg Oxazepam). Erwachsene

erhalten morgens und abends 1 Tablette Adumbran® 10 mg oder abends 2 Tabletten Adumbran® 10 mg (entsprechend 20 mg Oxazepam/Tag) oder morgens 1 Tablette und abends 2 Tabletten Adumbran® 10 mg (entsprechend 30 mg Oxazepam/Tag).

Wenn bei dieser Dosierung die gewünschten Wirkungen nicht erzielt werden können, kann die Dosis auf 3-mal 2 Tabletten Adumbran® 10 mg (entsprechend 60 mg Oxazepam/Tag) gesteigert werden. Gegebenenfalls ist auf eine geeignetere Dosisstärke auszuweichen.

Höhere Dosierungen sind nur in seltenen Fällen notwendig (z.B. psychiatrische und neurologische Erkrankungen) und erfolgen in der Regel nur im Krankenhaus.

Ältere und geschwächte Patienten, Patienten mit hirnrnorganischen Veränderungen, Kreislaufschwäche oder Ateminsuffizienz erhalten in der Regel die Hälfte der oben angegebenen Tagesdosierung, d.h. anfangs 2-mal ½ Tablette Adumbran® 10 mg (entsprechend 10 mg Oxazepam/Tag) bis maximal 3-mal 1 Tablette Adumbran® 10 mg (entsprechend 30 mg Oxazepam/Tag).

Im Allgemeinen erhalten Kinder und Jugendliche bis 14 Jahre pro Tag 0,5 bis 1,0 mg Oxazepam/kg Körpergewicht, verteilt auf 3 - 4 Einzelgaben, gegebenenfalls mit einer größeren Dosis zur Nacht.

Kinder unter 6 Jahren sollten wegen den eingeschränkten Erfahrungen mit dieser Altersgruppe nicht mit Adumbran 10 mg behandelt werden.

Durchschlafstörungen

Erwachsene erhalten als Einzeldosis abends 1 Tablette Adumbran® 10 mg (entsprechend 10 mg Oxazepam). Im Bedarfsfall kann diese Dosis auf 2 bis höchstens 3 Tabletten Adumbran 10 mg (entsprechend 20 mg bis höchstens 30 mg Oxazepam) erhöht werden.

Ältere oder geschwächte Patienten, Patienten mit hirnrnorganischen Veränderungen, Kreislaufschwäche oder Ateminsuffizienz erhalten in der Regel die Hälfte der oben angegebenen Tagesdosierung, d.h. zur Nacht ½ Tablette Adumbran® 10 mg (entsprechend 5 mg Oxazepam/Tag). Im Bedarfsfall kann die Dosis auf 1 - 1½ Tabletten Adumbran® 10 mg (entsprechend 10 - 15 mg Oxazepam) erhöht werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind teilbar und werden unabhängig von den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit eingenommen. Abends sollte die Einnahme nicht auf vollen Magen erfolgen, da sonst mit verzögertem Wirkungseintritt und - abhängig von der Schlafdauer - mit verstärkten Nachwirkungen (z.B. Müdigkeit, Konzentrationsstörungen) am nächsten Morgen gerechnet werden muss.

Dauer der Anwendung

Die Anwendungsdauer wird vom Arzt bestimmt und ist bei akuten Krankheitsbildern auf eine Einzelgabe bzw. auf wenige Tage zu beschränken.

Bei chronischen Krankheitsbildern richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Nach ca. 2 Wochen sollte überprüft werden, ob die Indikation zur weiteren Behandlung mit Oxazepam noch gegeben ist. Eine maximale Behandlungsdauer von 4 Wochen sollte nicht überschritten werden.

Nach längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) und insbesondere nach hochdosierter Einnahme sollte zur Vermeidung von Entzugssymptomen das Absetzen schrittweise erfolgen (siehe Absetzerscheinungen/Entzugssymptome in Kapitel 4.4).

Bei einer Langzeitbehandlung werden Kontrollen des Blutbildes und der Leber- und Nierenfunktion empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Adumbran 10 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Oxazepam, anderen Benzodiazepinen oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Abhängigkeitsanamnese (Alkohol, Arzneimittel, Drogen).
- akuter Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- (Opiattyp) sowie Psychopharmakavergiftung (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium).
- Seltener angeborener Unverträglichkeit gegen einen Bestandteil des Arzneimittels (siehe Kapitel 4.4).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Adumbran® 10 mg darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Myasthenia gravis,
- spinalen und zerebellaren Ataxien,
- Schlaf-Apnoe-Syndrom, weil die muskelrelaxierenden und atemdepressiven Effekte zu einer Verstärkung der Symptome führen können.

Am Tag nach der abendlichen Einnahme von Adumbran® 10 mg muss mit Überhangeffekten und Sedierung gerechnet werden.

Zu Beginn der Therapie sollte der behandelnde Arzt die individuelle Reaktion des Patienten auf das Arzneimittel kontrollieren, um evtl. eine relative Überdosierung möglichst schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für die aufgeführten Risikopatienten.

Weiterhin sollten den Patienten ggf. unter Berücksichtigung der spezifischen Lebenssituation (z.B. Berufstätigkeit) genaue Verhaltensanweisungen für den Alltag gegeben werden.

Benzodiazepine sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewandt werden, da bei diesen Patienten hierdurch die Suizidgefahr erhöht werden kann. Bei depressiven Patienten kann die depressive Symptomatik verstärkt werden. In solchen Fällen sollte die Behandlung ggf. beendet werden. Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen demaskiert werden.

Nach ca. 2 Wochen sollte überprüft werden, ob die Indikation zur weiteren Behandlung mit Oxazepam noch gegeben ist. Eine maximale Behandlungsdauer von 4 Wochen sollte nicht überschritten werden.

Toleranzentwicklung

Nach Einnahme von Benzodiazepinen über einige Wochen kann es zu einer Abschwächung der Wirksamkeit (Toleranz) kommen. Kreuztoleranz bei vorbestehender Alkohol- oder Barbituratabhängigkeit ist 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. Bereits die tägliche Anwendung über wenige Wochen ist mit der Gefahr der Abhängigkeitsentwicklung verbunden. Die Behandlungsdauer sollte in Abhängigkeit von der Indikation so kurz wie möglich gehalten werden.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet (siehe Kapitel 4.8).

Absetzerscheinungen/Entzugssymptome

Beim Beenden insbesondere einer längeren Behandlung kann es zu Absetzerscheinungen kommen, z.B. Rebound-Phänomene, bei denen die Symptome, die zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen führten, in verstärkter Form wieder auftreten (siehe Kapitel 4.8).

Da das Risiko von Absetz- bzw. Entzugs-Phänomenen nach plötzlichem Beenden der Therapie höher ist, wird empfohlen, die Behandlung durch schrittweise Reduzierung der Dosis zu beenden. Der Patient ist über die schrittweise Dosisreduktion aufzuklären.

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass sich der Patient z.B. an Handlungen, die er nach der Medikamenteneinnahme ausgeführt hat, 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.

Psychische und "paradoxe" Reaktionen

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

Risikopatienten

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sollte Adumbran® 10 mg nur nach sorgfältiger und strenger Risiko-Nutzen-Bewertung eingesetzt werden. Die Behandlungsdauer muss auf ein Minimum begrenzt bleiben.

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Oxazepam bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studien vor. Deshalb sollte Adumbran 10 mg bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nur unter besonders sorgfältiger Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden.

Kinder unter 6 Jahren sollten wegen den eingeschränkten Erfahrungen mit dieser Altersgruppe nicht mit Adumbran® 10 mg behandelt werden

Ältere (≥ 65 Jahre) und geschwächte Patienten

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 (Dosierungsanleitung beachten).

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

Obwohl eine Blutdrucksenkung nicht häufig auftritt, sollte Adumbran 10 mg mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen ein Blutdruckabfall kardiale Komplikationen auslösen könnte. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten.

Patienten mit akuter oder chronischer respiratorischer Insuffizienz

Eine Atemdepression kann im Falle von schwerer respiratorischer Insuffizienz aufgrund von Atemwegobstruktion und bei Patienten mit hirnorganischen Veränderungen verstärkt werden. Bei normaler Atemfunktion wirkt Oxazepam nicht atemdämpfend, jedoch ist die Anwendung bei Patienten mit akuter oder chronischer respiratorischer Insuffizienz, wie z.B. chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, sorgfältig abzuwägen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Verordnung sorgfältig abzuwägen und eine regelmäßige Kontrolle der Blutwerte sollte durchgeführt werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Verordnung sorgfältig abzuwägen und eine regelmäßige Kontrolle der Blut- und Leberwerte sollte durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Epilepsie

Bei Patienten mit Epilepsie können durch plötzliches Absetzen von Adumbran® 10 mg Krampfanfälle ausgelöst werden.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden: Die gleichzeitige Anwendung von Oxazepam 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 Oxazepam zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Oxazepam 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).

Warnhinweise über bestimmte Bestandteile von Adumbran® 10 mg

Adumbran® 10 mg Tabletten enthalten 69 mg Lactose pro Tablette, was 414 mg Lactose pro maximal empfohlener Tagesdosierung entspricht. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Adumbran 10 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Adumbran® 10 mg und anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln (z.B. Psychopharmaka, Schlafmittel, Antihistaminika, Anästhetika, Antiepileptika, Betarezeptorenblocker, bestimmte Schmerzmittel [vom Opiattyp]), kann es zu gegenseitiger Verstärkung der Wirkung kommen. Dies gilt insbesondere auch für gleichzeitigen Alkoholgenuß, durch den die Wirkungen in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt werden können.

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

Die gleichzeitige Anwendung mit Analgetika vom Opiattyp kann durch Verstärkung der euphorisierenden Wirkung die Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit fördern.

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.

Opioide: Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimitteln wie Oxazepam 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).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Die Möglichkeit, dass eine Frau im reproduktionsfähigen Alter bei Initiierung der Therapie schwanger sein könnte, sollte in Betracht gezogen werden. Falls Oxazepam einer Patientin im reproduktionsfähigen Alter verschrieben wird, sollte sie darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht oder eine Schwangerschaft vermutet.

Schwangerschaft

Oxazepam sollte während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation angewendet 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.

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. Auf Grund der möglichen Akkumulation im Säugling muss bei wiederholter Gabe abgestellt bzw. das Stillen unterbrochen werden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol und/oder Einnahme ZNS-dämpfender Arzneimittel.

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 in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

Es sind keine Studien zur Fahrtüchtigkeit und Arbeiten mit Maschinen mit Adumbran durchgeführt worden. Dennoch erfolgt der Hinweis an Patienten, dass sie unerwünschte Wirkungen (siehe Kapitel 4.8) wie Verwirrheitszustand, Muskelschwäche (mit Sturzgefahr), Hypokinesie (verlängerte Reaktionszeiten), Schwindel, Somnolenz, Sedierung, Amnesie, Aufmerksamkeitsstörungen, Abgeschlagenheit und Tagesmüdigkeit während der Behandlung mit Adumbran erleben können. Deshalb wird zur Vorsicht beim Bedienen von Maschinen und Führen von Fahrzeugen geraten. Bei unzureichender Schlafdauer kann die Wahrscheinlichkeit verminderter Aufmerksamkeit erhöht sein. Wenn Patienten solche Ereignisse erleben, sollten sie potenziell gefährliche Aufgaben wie Fahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

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

Innerhalb der Systemorganklassen wurden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit (erwartete Zahl der Patienten, bei denen die Reaktion eintritt) 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)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Häufigkeit Leukopenie

unbekannt:

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gelegentlich: Appetitzunahme, Appetitabnahme

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Abnahme der Libido, Zunahme der Libido

Häufigkeit Arzneimittelabhängigkeit, Depression, Depressive Stimmung,

unbekannt: Verwirrheitszustand

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz, Sedierung

Häufigkeit Muskelschwäche (mit Sturzgefahr), verlängerte Reaktionszeiten,

unbekannt: Ataxie, Amnesie, Aufmerksamkeitsstörung

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Häufigkeit Atemdepression

unbekannt:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, Mundtrockenheit

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufigkeit Leberfunktionsstörung, Ikterus

unbekannt:

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Gelegentlich: Hautreaktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Ermüdung (und Tagesmüdigkeit), Erniedrigung des Blutdrucks

Häufigkeit Paradoxe Arzneimittelreaktion (wie erhöhte Aggression, akute

unbekannt: Wutanfälle, Angst, suizidale Neigungen, Muskelkrämpfe und

Schlafstörungen), Arzneimittelentzugssymptome,

Arzneimitteltoleranz.

Sturzgefahr

Die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen ist bei älteren Patienten größer. Wegen der möglichen muskelerschlaffenden Wirkung ist Vorsicht (Sturzgefahr) geboten.

Beim Auftreten reversibler Störungen wie Artikulationsstörungen, Bewegungs- und Gangunsicherheit, Sehstörungen ist die Dosis vor wiederholter Anwendung zu verringern.

Weiterhin können, insbesondere bei älteren Patienten und bei Kindern, psychische Reaktionen (z.B. Halluzinationen, Alpträume, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen) auftreten.

Beim plötzlichen Beenden insbesondere einer längeren Anwendung von Adumbran® 10 mg können Absetzerscheinungen (z.B. Rebound-Phänomene) bzw. Entzugssymptome auftreten. Diese können sich in Schlafstörungen, vermehrten Träumen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst, Schwitzen, Zittern, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Stimmungswechsel, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem bedrohliche körperliche und seelische Reaktionen auftreten, wie Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen, Entzugsdelir oder epileptische Anfälle.

Bei Patienten mit Epilepsie können durch plötzliches Absetzen von Adumbran 10 mg Krampfanfälle ausgelöst werden.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bisher nicht für Oxazepam berichtet, sind jedoch bei ähnlichen Wirkstoffen (Chlordiazepoxid und Diazepam) aufgetreten: Zyklusstörungen, EEG-Veränderungen, Blutbildveränderungen einschließlich Agranulozytose, verschwommenes Sehen, Doppelbilder, Inkontinenz, Fieber, Stupor, Orientierungsstörungen und Euphorie. Vorübergehende Gedächtnisstörungen sind nach der Anwendung von Benzodiazepinen beobachtet worden.

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

a) Symptome einer Überdosierung

Intoxikationen mit Benzodiazepinen sind gewöhnlich - in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis - durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet. Die Schwere der Symptome ist dosisabhängig.

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.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

1. Überdosierung von Oxazepam oder anderen Benzodiazepinen ist im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich, es sei denn, dass es zusammen mit Alkohol oder anderen

ZNS-wirksamen Substanzen eingenommen wurde. Das Vorliegen einer Mehrfachintoxikation ist zu bedenken.

2. In Fällen hochgradiger Intoxikation können Atem- und Kreislaufdepression (Zyanose, komatöse Bewusstseinstörung) auftreten, die eine Intensivüberwachung und unterstützende Maßnahmen (Magenspülung, Kreislaufstabilisierung) erforderlich machen.
3. Aktivkohle kann innerhalb 1 Stunde nach Aufnahme signifikanter Mengen an Oxazepam verabreicht werden.
4. Bei leichteren Vergiftungserscheinungen sollten die Patienten unter Atem- und Kreislaufkontrolle ausschlafen.
5. Forcierte Diurese oder Hämodialyse sind bei reinen Oxazepamintoxikationen nur von geringem Nutzen.
6. Der spezifische Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil sollte als Antidot nur unter fachkundigem Rat eingesetzt werden, da insbesondere in Fällen von gemischter Überdosierung (Mehrfachintoxikation) besondere Vorsicht geboten ist (Auftreten von Krampfanfällen).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Tranquillantien, 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, Plasmaspiegel:

Oxazepam wird nach oraler Gabe langsam, aber nahezu vollständig (80 – 90 %) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Plasmaspiegel sind in der Mehrzahl der Fälle 1 bis 3 Stunden nach Einnahme erreicht. Nach einer Einzeldosis von 10 mg wurden Oxazepam-Serumspiegel zwischen 150 ng/mL und 200 ng/mL beobachtet.

Oxazepam zeigt im therapeutischen Dosisbereich proportionale Pharmakokinetiken, die sich mit der Zeit nicht ändern. Oxazepam ist eine „low clearance drug“ ohne wesentlichen präsystemischen Metabolismus (First-Pass-Effect).

Die Elimination von Oxazepam verläuft biphasisch. Es wurden mittlere Werte zwischen 5 und 15 Stunden für die terminale Eliminationshalbwertszeit berichtet, was die hohe interindividuelle Variabilität reflektiert. In mehreren Studien lag die mittlere vollständige

Clearance bei etwa 0,8 bis 2,0 ml/min/kg Körpergewicht. Bei Männern war die vollständige Clearance signifikant höher (1,15 ml/min/kg) als bei Frauen (0,82 ml/min/kg).

Eiweißbindung:

Oxazepam wird zu etwa 95 bis 98 % an Plasmaproteine, insbesondere Albumin, gebunden.

Verteilungsvolumen:

Das Verteilungsvolumen liegt im Bereich von 0,6 bis 2 l/kg Körpergewicht.

Metabolismus, Elimination:

Oxazepam ist eine "low clearance drug". Die hepatische Extraktion aus dem Plasma beträgt weniger als 10 %. In der Leber wird Oxazepam schnell zum pharmakologisch inaktiven Hauptmetaboliten Oxazepam-O-Glukuronid transformiert. Daneben wurden 6 weitere inaktive Metaboliten gefunden. Der Hauptmetabolit trägt zu mindestens 95 % der renalen Elimination bei, während freies Oxazepam und weitere sechs Metaboliten zu etwa 5 % der renalen Elimination beitragen. 83 % bis 92 % der verabreichten Gesamtdosis werden renal eliminiert, wohingegen etwa 10 % der Oxazepam-Gesamtdosis in den Faeces gefunden werden.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz bleiben die metabolische Clearance von Oxazepam sowie die Plasmaspiegel des nicht proteingebundenen Oxazepams im Normalbereich. Im Plasma von niereninsuffizienten Patienten ist der Anteil des nicht proteingebundene Oxazepam signifikant höher als bei gesunden Patienten. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kompensiert der höhere nicht proteingebundene Anteil die niedrigeren Oxazepam Plasmaspiegel. Als Resultat ist die pharmakologische Aktivität, die auf freies Oxazepam im Plasma zurückzuführen ist, bei Patienten und Gesunden fast gleich. Jedoch ist die Clearance des Hauptmetaboliten Oxazepam-O-Glukuronid deutlich reduziert, was zu einem großen Anstieg seines Plasmaspiegels führt. Zusätzlich steigt die fäkale Elimination mit dem Grad der Niereninsuffizienz. Oxazepam und Oxazepam-Glukuronid werden nur minimal durch Dialyse eliminiert. Bei Patienten mit leichten bis mäßiggradigen Lebererkrankungen, wie akuter Virushepatitis oder Leberzirrhose, sind im Gegensatz zu anderen Benzodiazepinen pharmakokinetische Parameter von Oxazepam nicht signifikant verändert. Jedoch war bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (hepatische Enzephalopathie und dekomensierte Leberzirrhose) die orale Clearance von Oxazepam mit einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit und einem erhöhten Verteilungsvolumen signifikant niedriger als bei Kontrollen. Bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose war die Resorptionsrate im Vergleich zu Kontrollen verlangsamt mit verlängerter t_{max} und erniedrigtem C_{max} . In dieser Patientengruppe war der mittlere Anteil nicht protein-gebundener Substanz merklich erhöht. Eine Leberbeeinträchtigung beeinflusste in-vitro den Metabolismus von Oxazepam nicht.

Placentagängigkeit:

Sowohl in frühen als auch späten Stadien der Schwangerschaft überwinden Oxazepam und Oxazepam-Glukuronid die Plazentaschranke. Aufgrund der minimalen fetalen Kapazität Oxazepam zu glukuronidieren (sogar in späten Schwangerschaftsstadien) ist die Konzentration konjugierten Oxazepams, die in fetalen Kompartimenten gefunden wird, wahrscheinlich mütterlichen Ursprungs. In der Spätschwangerschaft konnten 70 – 100 % der mütterlichen Konzentration im Plasma des Feten nachgewiesen werden.

Übergang in die Muttermilch

Es wurde festgestellt, dass Oxazepam in die Muttermilch übertritt. Allerdings waren die Spiegel sehr niedrig.

Etwa 1/1000 der mütterlichen Gesamtdosis trat in einen Liter Muttermilch über. Die Halbwertszeit bei Neugeborenen beträgt etwa 22 Stunden. Um eine Kumulation in Säuglingen zu vermeiden sollten Mütter, die wiederholte Dosen Adumbran® 10 mg erhalten, abstillen oder das Stillen unterbrechen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Oxazepam ist niedrig. Nach oraler Applikation lagen die LD50 Werte bei verschiedenen Mäusearten in einem Bereich von 1500 bis > 5000 mg/kg und übertrafen 5000mg/kg Körpergewicht bei Ratten. Wesentliche klinische Zeichen der Toxizität waren erniedrigte motorische Aktivität und Ataxie.

b) Chronische Toxizitätsstudien

Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Gabe wurden bei Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Mäuse und Ratten, die bis zu einem Jahr mit Dosierungen > 100 mg/kg pro Tag behandelt wurden, zeigten dosisabhängige Hypoaktivität und Sedierung, eine Abnahme der Körpergewichtszunahme, Lebergewichtszunahmen, eine zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie und hepatozelluläre Adenome. Das erhöhte Lebergewicht und die hepatozelluläre Hypertrophie weisen auf eine Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulums hin. Oxazepam als Futterbeimengung induzierte sowohl CYP2B als auch CYP4A bei Mäusen und nur CYP2B bei Ratten. Bei Mäusen, die mit Dosierungen von 150 mg/kg Körpergewicht und höher behandelt wurden trat eine systemische Amyloidose, die zwischenzeitlich zum Tode führte, auf. Hunde, die orale Oxazepam-Dosierungen zwischen 15 und 240 mg/kg Körpergewicht pro Tag bis zur Dauer von einem Jahr erhielten, zeigten eine dosisabhängige Sedierung. Es waren keine Zeichen offensichtlicher Toxizität vorhanden. Histopathologisch zeigte sich bei einer Dosierung von 240 mg/kg Körpergewicht pro Tag lediglich eine leichte Prostata-Atrophie. Die Relevanz für den Menschen ist unklar.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Oxazepam war nicht mutagen im Ames-Test und induzierte keinen Schwester-chromatidaustausch oder chromosale Aberrationen in Zellkulturen von chinesischen Hamsterovarien (CHO) in vitro. Ergebnisse von in vivo Mikronukleus-Tests waren auch negativ.

Um das karzinogene Potenzial von Oxazepam zu untersuchen, wurden orale Langzeitstudien mit Futterbeimengung in Mäuse- und Rattenstämmen im Dosisbereich von 20 - 700 mg/kg pro Tag durchgeführt. Behandlungsbedingte hepatozelluläre Adenome und Karzinome wurden bei Mäusen, aber nicht bei Ratten beobachtet. Dieser Effekt bei Mäusen wird als Klasseneffekt der Benzodiazepine eingeschätzt und ist sehr wahrscheinlich gekoppelt an Induktion der Leberenzyme und Tumor fördernde Aktivität. Bei Mäusen traten vermehrt Hyperplasien sowie Adenome der thyreoidalen Follikelzellen auf. Dies ist wahrscheinlich einem verstärkten Umsatz von T3 und T4 mit folgender TSH-Stimulierung zuzuschreiben. Bei männlichen, nicht aber bei weiblichen Ratten wurde ein vermehrtes Auftreten von renal tubulären Hyperplasien und

Adenomen beobachtet. Über die Karzinogenität von Oxazepam bei Menschen sind keine Daten publiziert worden.

d) Reproduktionstoxizität

Der Einfluss von Oxazepam auf die Fortpflanzung wurde in oralen Studien bei Mäusen, Ratten und Kaninchen in einem Dosisbereich von 10 - 140 mg/kg pro Tag untersucht. Weder wurden Arzneimittel induzierte Missbildungen noch irgendwelche Effekte auf Wurfparameter beobachtet. Bei Kaninchen wurden bei einer Dosierung von 500 mg/kg Körpergewicht pro Tag vermehrt intrauterine Todesfälle und ein vermindertes Gewicht der Nachkommen gefunden. Die gleiche Dosis verursachte bei Mäusen, wenn sie nur einmal am 13. Tag verabreicht wurde, eine Gaumenspalte. Mit Bezug auf die maximal empfohlene humane Tagesdosis von 60 mg (= 44,4 mg/m²), sind die Dosierungen von 500 mg/kg Körpergewicht pro Tag, bei denen nachteilige Wirkungen bei Mäusen und Kaninchen gefunden wurden (jeweils 1500 und 6000 mg/m² pro Tag) 38- oder 138-fach höher als die maximal empfohlene humane Tagesdosis.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 10 (N1), 50 (N3) Tabletten
Klinikpackung mit 500 (10 x 50) Tabletten

6.6 Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene (PV)
ITALIEN

8. ZULASSUNGSNUMMER

13327.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.01.2002

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2021

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 und Schlafstörungen 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. Beeinträchtigungen 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. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!
6. Innerhalb der Therapiedauer möglichst frühzeitig schrittweise Dosisreduktion (Aus-schleichen) 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.