

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Oxazepam AL 10
Oxazepam 10 mg pro Tablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 10 mg Oxazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 83,75 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weiß, runde, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Zur symptomatischen Behandlung von Durchschlafstörungen.

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.

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Angst-, Spannungs- und Erregungszustände

In der Regel beträgt die Tagesdosis bei ambulanter Behandlung für Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre 2 bis 3 Tabletten Oxazepam AL 10 (entspr. 20–30 mg Oxazepam/Tag).

Erwachsene erhalten morgens und abends je 1 Tablette Oxazepam AL 10 oder abends 2 Tabletten Oxazepam AL 10 (entspr. 20 mg Oxazepam/Tag) oder morgens 1 Tablette und abends 2 Tabletten Oxazepam AL 10 (entspr. 30 mg Oxazepam/Tag).

Wenn bei dieser Dosierung die gewünschten Wirkungen nicht erzielt werden können, kann die Dosis auf bis zu 60 mg Oxazepam/Tag gesteigert werden. Gegebenenfalls ist auf ein Präparat mit geeigneterem Wirkstoffgehalt auszuweichen.

Höhere Dosierungen sind nur in seltenen Fällen notwendig und erfolgen in der Regel nur im Krankenhaus.

Ältere und geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atmungsschwäche erhalten in der Regel die Hälfte der oben angegebenen Dosierung, d.h. anfangs 1 Tablette Oxazepam AL 10 (entspr. 10 mg Ox-

azepam/Tag) bis maximal 3 Tabletten Oxazepam AL 10 (entspr. 30 mg Oxazepam/Tag). Höhere Tagesdosen sollten nicht verordnet werden.

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

Kinder von 7 bis 14 Jahren erhalten z.B. morgens und mittags je ½ Tablette Oxazepam AL 10 und abends 1 Tablette Oxazepam AL 10 (entspr. 20 mg Oxazepam/Tag).

Kinder unter 7 Jahren sollten wegen eingeschränkter Erfahrungen mit dieser Altersgruppe nicht mit Oxazepam behandelt werden.

Durchschlafstörungen

Erwachsene erhalten als Einzeldosis abends 1 Tablette Oxazepam AL 10 (entspr. 10 mg Oxazepam). Im Bedarfsfall kann diese Dosis auf 2 Tabletten bis höchstens 3 Tabletten Oxazepam AL 10 (entspr. 20 bzw. 30 mg Oxazepam/Tag) erhöht werden.

Ältere oder geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atmungsschwäche erhalten in der Regel die Hälfte der oben angegebenen Dosierung, d.h. zur Nacht ½ Tablette Oxazepam AL 10 (entspr. 5 mg Oxazepam/Tag). Im Bedarfsfall kann die Dosis auf 1 bis 1½ Tabletten Oxazepam AL 10 (entspr. 10–15 mg Oxazepam/Tag) 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 Dauer der Anwendung wird vom Arzt bestimmt und ist bei akuten Krankheitsbildern auf eine Einzeldosis bzw. auf wenige Tage zu beschränken.

Bei chronischen Krankheitsbildern richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. In solchen Fällen sollte der behandelnde Arzt nach mehrwöchiger (ca. 2 Wochen) Einnahme überprüfen, ob die Indikation zur weiteren Behandlung mit Oxazepam noch gegeben ist. Eine maximale Behandlungsdauer von 4 Wochen sollte nicht überschritten werden.

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 Abschnitt 4.4).

Daher sollte die Behandlung nicht plötzlich – insbesondere bei hoch dosierter Einnahme sowie bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch – sondern durch schrittweise Verringerung der Dosis beendet werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Abhängigkeitsanamnese (Alkohol, Arzneimittel, Drogen),
- akute Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel(Opiattyp)- sowie Psychopharmakavergiftung (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium),
- Myasthenia gravis,
- spinale und zerebellare Ataxien.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Oxazepam darf nur unter besonderer Vorsicht bei chronischer Ateminsuffizienz (obstruktive Atemwegserkrankungen) oder Schlaf-Apnoe-Syndrom angewendet 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 Barbituratabhängigkeit 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.

Oxazepam AL 10

ALIUD PHARMA®

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.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen 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).

Der Patient ist bei Beginn der Behandlung darüber zu informieren, dass sie von begrenzter Dauer sein wird. Des Weiteren ist genau zu erläutern, wie die Dosierung schrittweise reduziert werden wird.

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

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

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

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 nachfolgend aufgeführten Risikopatienten.

Ältere Patienten (≥65 Jahre), Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder Hypotonie sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen

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. 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.

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

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Verordnung sorgfältig abzuwägen. Gegebenenfalls sollte die Dosis verringert oder Oxazepam abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Epilepsie

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

Patienten mit Depressionen oder Psychosen

Benzodiazepine sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewendet 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.

Benzodiazepine werden zur primären Behandlung von Psychosen nicht empfohlen.

Patienten mit akuter oder chronischer respiratorischer Insuffizienz

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.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Oxazepam AL 10 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 AL 10 zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Oxazepam AL 10 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).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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, 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.

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

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.

Opiode

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie Oxazepam AL 10 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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. 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.

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 (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.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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, Albträume, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen) sowie „paradoxe“ Reaktionen (z.B. Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, akute Erregungszustände, Angst, Wut, Suizidalität, Muskel-

<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</u>	
Nicht bekannt:	Leukopenie
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</u>	
Gelegentlich:	Appetitzunahme, Appetitabnahme
<u>Psychiatrische Erkrankungen:</u>	
Gelegentlich:	Abnahme der Libido, Zunahme der Libido
Nicht bekannt:	Arzneimittelabhängigkeit, Depression, depressive Stimmung, Verwirrtheit
<u>Erkrankungen des Nervensystems:</u>	
Häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz, Sedierung
Nicht bekannt:	Muskelschwäche mit Sturzgefahr (siehe Abschnitt 4.5), verlängerte Reaktionszeiten, Ataxie, Amnesie (siehe Abschnitt 4.4), Aufmerksamkeitsstörung, Benommenheit
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:</u>	
Nicht bekannt:	Atemdepression, vor allem bei bestehender Atemwegsobstruktion und bei Patienten mit hirnorganischen Veränderungen
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</u>	
Häufig:	Übelkeit, Mundtrockenheit
<u>Leber- und Gallenerkrankungen:</u>	
Nicht bekannt:	Leberfunktionsstörung, Ikterus
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:</u>	
Gelegentlich:	Hautreaktion
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</u>	
Gelegentlich:	Ermüdung (und Tagesmüdigkeit), Erniedrigung des Blutdrucks
Nicht bekannt:	Paradoxe Arzneimittelreaktion (wie erhöhte Aggression, akute Wutanfälle, Angst, suizidale Neigungen, Muskelkrämpfe und Schlafstörungen), Arzneimittelentzugssymptome, Arzneimitteltoleranz, Sturzgefahr

krämpfe 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).

Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen demaskiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

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.

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

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. Es sollte daran gedacht werden, dass eine Mehrfachintoxikation vorliegen kann.

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

Oxazepam AL 10

ALIUD PHARMA®

(Zyanose, komatöse Bewusstseinsstrübung) auftreten (Intensivüberwachung!).

In der Abklingphase der Intoxikation wurden hochgradige Erregungszustände beobachtet.

Therapie einer 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 sind forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Oxazepam-Vergiftungen nur von geringem Nutzen.

Falls erforderlich kann als Antidot der spezifische Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil verwendet werden. Dabei ist – insbesondere nach längerer Oxazepam-Behandlung – das mögliche Auftreten von Krampfanfällen zu beachten.

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 individuell 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 Fötus 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 Oxazepam-Glucuronid auf. Unter Berücksichtigung der altersabhängigen Trinkmenge kann davon ausgegangen werden, dass ein Säugling nicht mehr als 1/100 (auf kg KG bezogen) der Erwachsenendosis 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 nicht-neoplastische 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 für die therapeutische Anwendung relevanten Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial.

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, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, Povidon K 25, Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Al-Bliesterpackungen

Originalpackung mit 20 und 50 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

3121.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
02.02.1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
03.04.2006

10. Stand der Information

Juni 2018

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 Abhängigkeitspotenzial 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. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die sogenannte „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.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin