



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Norkotral® Tema, 20 mg Weichkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Weichkapsel enthält 20 mg Temazepam

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

rotbraune, ovale Weichkapsel

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Norkotral® Tema wird angewendet bei Erwachsenen zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

Hinweis:

Benzodiazepine sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad verordnet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

Im Allgemeinen 20 mg Temazepam (1 Weichkapsel Norkotral® Tema) als Tagesdosis. In Ausnahmefällen kann die Tagesdosis auf maximal 40 mg gesteigert werden.

Ältere Patienten:

10 mg Temazepam als Tagesdosis. In Ausnahmefällen kann die Tagesdosis auf maximal 20 mg gesteigert werden.

Die Behandlung sollte mit der niedrigsten empfohlenen Dosis begonnen werden. Die maximale Dosis sollte nicht überschritten werden. Geschwächte Patienten, Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion, chronischer Atemschwäche oder hirnorganischen Veränderungen sollten geringere Dosen erhalten.

Kinder und Jugendliche

Norkotral® Tema darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die Weichkapsel(n) wird (werden) abends kurz (ca. ½ Stunde) vor dem Schlafengehen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (½ Glas Wasser) eingenommen.

Die Einnahme sollte nicht auf vollen Magen erfolgen, da sonst mit verzögertem Wirkungseintritt und verstärkten Hang-over-Wirkungen am nächsten Morgen gerechnet werden muss. Ebenso muss eine ausreichende Schlafdauer gewährleistet sein, um das Risiko von Beeinträchtigungen des Reaktionsvermögens (Verkehrstüchtigkeit) am folgenden Morgen zu mindern.

Dauer der Anwendung

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

Das Absetzen von Norkotral® Tema sollte durch schrittweise Dosisreduktion erfolgen.

Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Es gibt Anzeichen dafür, dass es bei kurzzeitig wirksamen Benzodiazepinen auch innerhalb des Dosisintervalls zu Entzugserscheinungen kommen kann, insbesondere bei hoher Dosierung.

4.3 Gegenanzeigen

- Myasthenia gravis
- Überempfindlichkeit gegen Temazepam, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Störungen der Atemfunktion
- Schlafapnoe-Syndrom
- schwere Leberinsuffizienz
- spinale und zerebellare Ataxien
- akute Vergiftung mit Alkohol, Sedativa, Hypnotika, Analgetika oder Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium)
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme kurzwirksamer Benzodiazepine über wenige Wochen kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit führen. Dies gilt nicht nur für die missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern auch bereits für den therapeutischen Dosierungsbereich. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenabhängigkeit in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht, weshalb Benzodiazepine bei diesen Patienten nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden sollten.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet. Diese können sich in Depressionen, Stimmungsschwankungen, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, vermehrtem Schwitzen, Schwindel, Muskelschmerzen, Palpitation, Tachykardie, außergewöhnlicher Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Verwirrtheit, Panikattacken und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Absetzerscheinungen

Auch beim plötzlichen Beenden einer kürzeren Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen führen, in verstärkter Form wieder auftreten. Als

Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und Unruhe möglich.

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

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

Dauer der Behandlung

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

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass (meist einige Stunden) nach Medikamenteneinnahme unter Umständen Handlungen ausgeführt werden, an die sich der Patient später nicht erinnern kann. Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosis und kann durch eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer (7–8 Stunden) verringert werden.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, meist bei älteren Patienten, zu psychiatrischen sowie sogenannten „paradoxen Reaktionen“, wie Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Wut, Schlafstörungen, Alpträumen, Angstzuständen, Enthemmung, euphorischen Stimmungen, Halluzinationen, psychotischen Erkrankungen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen Verhaltensstörungen (z.B. Feindseligkeit) kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit Norkotral® Tema beendet werden.

Konvulsionen

Bei Patienten mit bereits bestehenden Anfallsleiden oder bei Patienten, die Arzneimittel zur Reduzierung der Krampfanfälligkeit (z.B. Antiepileptika oder Antidepressiva) einnehmen, können häufiger Konvulsionen auftreten.

Spezifische Patientengruppen

Patienten mit Psychosen

Benzodiazepine werden nicht zur primären Behandlung von Psychosen empfohlen.

Patienten mit Depressionen

Benzodiazepine sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewandt werden. Unter Umständen kann die depressive Symptomatik verstärkt werden, wenn keine geeignete Behandlung der Grunderkrankung mit Antidepressiva erfolgt (Suizidgefahr).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion ist – wie allgemein üblich – Vorsicht geboten und gegebenenfalls die Dosierung zu verringern.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist – wie allgemein üblich – Vorsicht geboten und gegebenenfalls die Dosierung zu verringern. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten nicht mit Benzodiazepinen behandelt werden, da bei ihnen die Gefahr einer Enzephalopathie besteht.

Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz

Für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz wird auf Grund des Risikos einer Atemdepression eine niedrigere Dosis empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre), geschwächte Patienten

Die Behandlung mit Benzodiazepinen sollte bei älteren Patienten und bei geschwächten Patienten, besonders mit hirnorganischen Veränderungen, mit besonderer Vorsicht erfolgen; gegebenenfalls ist niedriger zu dosieren. Bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.

Information zu sonstigen Bestandteilen

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Norkotral® Tema nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

- Sedativa, Hypnotika, Analgetika, Narkotika
- Neuroleptika
- Antiepileptika
- Anxiolytika
- Antihistaminika
- Arzneimittel, die den Blutdruck senken (Antihypertonika, Betarezeptorenblocker)
- Antidepressiva, Lithium

Die Kombination mit Narkoanalgetika kann zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu beschleunigter Abhängigkeitsentwicklung führen. Bei älteren Patienten ist eine besondere Überwachung notwendig.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antiepileptika, vor allem wenn diese Hydantoinderivate oder Barbiturate enthalten, können verstärkt Nebenwirkungen und toxische Reaktionen auftreten.

Theophyllin und Aminophyllin können die zentraldämpfende Wirkung von Benzodiazepinen, einschließlich Temazepam, reduzieren.

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

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

- H₂-Blocker wie Cimetidin
- Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol
- Antikonzeptiva („Pille“)
- Makrolidantibiotika wie Erythromycin.

Eine gleichzeitige Einnahme von Benzodiazepinen zusammen mit 4-Hydroxybutansäure (Natriumoxybat) sollte vermieden werden, da es zu einer Verstärkung der atemdepressiven Wirkung kommen kann.

Während der Behandlung mit Norkotral® Tema sollte kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Temazepam in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird. Die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, ist nach dieser Kombination nicht mehr gegeben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Falls Norkotral® Tema 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.

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft sollte Temazepam nicht verordnet werden, da zu einer Anwendung am Menschen nur unzureichende Erfahrungen vorliegen.

Temazepam darf während der Schwangerschaft nicht zusammen mit Diphenhydramin eingenommen werden, da nach dieser Kombination ein Fall von intrauterinem Kindstod beschrieben wurde.

Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft über längere Zeit Benzodiazepine eingenommen haben, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Diese Kinder zeigen Entzugssymptome in der Postpartalphase.

Wenn Norkotral® Tema in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie Ateminsuffizienz, Hypothermie, Hypotonie und Trinkschwäche (floppy infant syndrome) zu erwarten.

Das Missbildungsrisiko scheint beim Menschen nach Einnahme therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft 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

Temazepam geht in die Muttermilch über und akkumuliert dort. Daher sollte Norkotral® Tema in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn wiederholte oder hohe Dosen von Norkotral® Tema in der Stillzeit zwingend indiziert sind, ist abzustillen.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

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

Sedierung, Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit und beeinträchtigte Muskelfunktionen können sich nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer (siehe auch Abschnitt 4.5). Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Alkohol diese Wirkungen verstärken kann und daher während der Behandlung vermieden werden soll.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten und der Höhe der eingenommenen Dosis können insbesondere zu Beginn der Therapie Müdigkeit, Benommenheit am folgenden Tage, verringerte Aufmerksamkeit, herabgesetztes Reaktionsvermögen, gedämpfte Emotionen, Verwirrtheit, Muskelschwäche, Ataxie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Sehstörungen auftreten. In der Regel verringern sich diese Symptome nach wiederholter Anwendung.

Siehe Tabelle auf Seite 3.

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 mit Temazepam bei alleiniger Einnahme des Arzneimittels im Allgemeinen nicht lebensbedrohend (Cave: Mehrfachintoxikation!).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufigkeit nicht bekannt:	Erkrankungen des Blutes (z. B. Thrombozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie)
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufigkeit nicht bekannt:	Anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen, Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt:	inadäquate ADH-Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufigkeit nicht bekannt:	Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Verwirrtheit
Gelegentlich:	Störung der sexuellen Erregung (z. B. Änderungen der Libido, erektile Dysfunktion, Orgasmusstörungen), gedämpfte Emotionen
Häufigkeit nicht bekannt:	Psychiatrische sowie paradoxe Reaktionen ¹ wie z. B. Halluzinationen, Suizidversuche, Suizidgedanken, Enthemmung, euphorische Stimmungen, Unruhe, Schlafstörungen, Aggressivität, Reizbarkeit, Wut, Angstzustände, Alpträume, psychotische Erkrankungen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen (z. B. Feindseligkeit). Physische und psychische Abhängigkeit ² . Demaskierung einer bereits vorhandenen Depression (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Nervensystems³	
Sehr häufig:	Sedierung
Häufig:	Ataxie, Schwindelgefühl
Gelegentlich:	Verringerte Aufmerksamkeit, herabgesetztes Reaktionsvermögen, Kopfschmerzen, Benommenheit (auch am folgenden Tage)
Häufigkeit nicht bekannt:	anterograde Amnesie (siehe Abschnitt 4.4), Tremor, Vertigo, Dysarthrie
Augenerkrankungen	
Sehr selten:	Sehstörungen (z. B. Diplopie und verschwommenes Sehen).
Gefäßerkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt:	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten:	Atemdepression, insbesondere während der Nacht
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich:	Störungen des Magen-Darm-Traktes, Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt:	Gelbsucht, erhöhter Bilirubingehalt, Anstieg der Transaminasen, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Hautreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig:	Muskelschwäche
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Müdigkeit
Häufigkeit nicht bekannt:	Sturzgefahr, verbunden mit der Gefahr von Knochenbrüchen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), Toleranzentwicklung (siehe Abschnitt 4.4)

- ¹ Psychiatrische und paradoxe Reaktionen können bei der Anwendung von Benzodiazepinen, meist bei älteren Patienten, auftreten (siehe Abschnitt 4.4).
- ² Die Anwendung von Benzodiazepinen (auch in therapeutischen Dosen) kann zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen; nach Beenden der Therapie können Entzugs- und Rebound-Phänomene auftreten (siehe Abschnitt 4.4).
- ³ Die Wirkung von Benzodiazepinen auf das zentrale Nervensystem ist dosisabhängig; höhere Dosierungen haben schwerwiegendere Auswirkungen.

Symptome der Überdosierung

Intoxikationen mit Benzodiazepinen sind gewöhnlich – in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis – durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet, die von Benommenheit, Somnolenz, geistiger Verwirrung, Lethargie, Dysarthrie, Sehstörungen, Nystagmus und Dystonie bis hin zu Ataxie, Hypotonie, Bewusstlosigkeit, Areflexie, Apnoe, zentraler Atem- und Kreislaufdepression, Koma und – in seltenen Fällen – Tod reichen können.

Therapie der Überdosierung

Patienten mit leichteren Vergiftungserscheinungen sollten unter Atem- und Kreislaufkontrolle ausschlafen. Induziertes Erbrechen wird nicht empfohlen. Durch die Verabreichung von Aktivkohle kann die Resorption begrenzt werden. Eine Magenspülung wird nicht routinemäßig empfohlen, jedoch kann diese in schweren Fällen eine Maßnahme darstellen. In schwereren Fällen können weitere Maßnahmen (Kreislaufstabilisierung, Intensivüberwachung) erforderlich werden. Auf Grund der hohen Plasma-Eiweiß-Bindung und des großen Verteilungsvolumens dürften forcierte Dialyse oder Hämodialyse bei reinen Temazepamvergiftungen nur von geringem Nutzen sein. Zur Aufhebung der zentraldämpfenden Wirkung ist die Gabe von Flumazenil bei Intoxikation mit schweren Atem- und Herzkreislaufproblemen angezeigt. Jedoch sollte durch die Gabe von Flumazenil die Grundversorgung der Atemwege und der Atmung nicht beendet werden. Die standardmäßige Gabe von Flumazenil ist kontraindiziert, da es zu Nebenwirkungen wie Krampfanfällen kommen kann.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzodiazepinderivate
ATC-Code: N05CD07

Temazepam ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepine mit sedierenden und hypnotischen Eigenschaften, sowie mit angstdämpfenden, spasmolytischen und antikonvulsiven Effekten.

Als spezifischer GABA-Agonist bindet es mit mittelstarker Affinität an Benzodiazepinrezeptoren, und verstärkt die hemmende Wirkung der GABA-ergen Neurone.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass Temazepam nach oraler Gabe nahezu vollständig (90–100 %) resorbiert wird. Der First-pass-Effekt ist gering, und liegt bei etwa 5 %. Die maximale Plasmakonzentration wird in der Regel nach ca. 50 Minuten erreicht, und beträgt nach oraler Gabe von 20 mg Temazepam 660–1100 ng/ml. Nach Mehrfachdosierung wird der Steady-state am 3. Tag erreicht (382 ± 192 ng/ml nach 30 mg-Dosen bei Gesunden).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen ist alters- und geschlechtsabhängig und beträgt etwa 1,3–1,5 l/kg KG. Bei jungen und älteren

Frauen wurden höhere Werte als bei den Männern gefunden.

Unverändertes Temazepam wird zu etwa 96 % an Plasmaeiweiße gebunden.

Biotransformation

Temazepam wird hauptsächlich (ca. 90 %) in der Leber zum Glukuronid konjugiert. Weniger als 5 % des Wirkstoffs werden zu Oxazepam demethyliert und ebenfalls an Glukuronsäure gebunden. Die Glukuronide sind ZNS-inaktiv, das gebildete Oxazepam trägt auf Grund seiner geringen Konzentration nicht zur pharmakologischen Wirkung bei.

Elimination

Nach Einmalgabe werden ca. 80 % der applizierten Dosis über die Nieren (größtenteils als Konjugate) und ca. 12 % mit den Faeces ausgeschieden. Weniger als 2 % der applizierten Dosis erscheinen unverändert im Urin.

Die Eliminations-HWZ wird, einigen Studien nach, von Alter und Geschlecht beeinflusst und beträgt im Mittel 8 (7 – 11) Stunden bei jüngeren, bis zu 14 Stunden bei älteren Patienten. Insbesondere bei älteren Frauen beträgt die Eliminations-HWZ bis zu 18,4 Stunden.

In der Regel kommt es nach wiederholter Gabe zu keiner wesentlichen Kumulation von Wirkstoff bzw. Metaboliten.

Pathophysiologische Variationen

Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz bleiben Clearance und Plasmaspiegel von freiem Temazepam innerhalb des Normalbereichs. Die Eliminations-HWZ für Temazepam-Glukuronid ist dagegen verlängert, so dass dieser inaktive Metabolit kumulieren kann.

Auf Grund der hohen Plasmaeiweißbindung und des großen Verteilungsvolumens ist die Hämodialyse zur Entfernung des Wirkstoffs aus dem Organismus ungeeignet.

Pharmakokinetik beim Fetus bzw. beim Säugling

Untersuchungen über Temazepam zur Plazentagängigkeit beim Menschen liegen bisher nicht vor. Von den chemisch und strukturell verwandten Substanzen Oxazepam und Lorazepam ist bekannt, dass die Plazentagängigkeit mit der Dauer der Schwangerschaft zunimmt. Die Plasmaspiegel des Feten kurz vor der Geburt betragen etwa 80 – 100 % der mütterlichen Werte. Entsprechende Verhältnisse können für das Temazepam ebenfalls angenommen werden.

Temazepam geht in die Muttermilch über. In der Regel betragen die Wirkstoffspiegel bei 3-OH-Benzodiazepinen in der Muttermilch etwa 10 % der mütterlichen Plasmaspiegel. Bei unreifen Frühgeborenen und hohen Dosen können sedierende Wirkungen auf den Säugling nicht ausgeschlossen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9

Chronische Toxizität

Die chronische Toxizität wurde an Ratten (Dosis bis 120 mg/kg täglich) und Hunden (Dosis im letzten Versuchsdrittel bis zu 220 mg/kg) über jeweils 6 Monate untersucht. In den höchsten Dosisgruppen (etwa

ab der 80-fachen therapeutischen Humandosis) wurden Fetteinlagerungen in der Leber beobachtet. In der höchsten Dosisgruppe traten bei zwei Hunden in den letzten 3 Versuchswochen tonische Konvulsionen auf.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potential
Temazepam wurde nicht ausführlich bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Bisherige Tests verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential.

Reproduktionstoxizität

Temazepam passiert die Plazenta.

Ergebnisse aus Tierversuchen:

Temazepam war beim Kaninchen teratogen. In Studien am Kaninchen bewirkte die kombinierte Anwendung von Diphenhydramin und Temazepam eine deutlich erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen. Es gibt Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen von benzodiazepinexponierten Muttertieren.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitan
Sorbitol (Ph. Eur.)
Mannitol (Ph. Eur.)
Gelatine
Glycerol 85 %
Macrogol 400
Höhere Polyole
Eisen(III)oxid (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-PVC/PVDC-Blisterpackungen mit 10, 20 und 30 Weichkapseln.
Klinikpackung 200 (10 * 20) Weichkapseln
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Telefon: (040) 591 01-525
Telefax: (040) 591 01-377

8. Zulassungsnummer

11096.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung

21. Juni 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 19. August 2002

10. Stand der Information

Januar 2014

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. 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.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt