

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Staurodorm® Neu

Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Staurodorm® Neu enthält 27,42 mg Flurazepam

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

weiße Tabletten mit einer Bruchkerbe auf der Oberseite und dem Aufdruck „SX“ auf der Unterseite; Tablettengröße: $\varnothing 9,0 \pm 0,15$ mm
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen

Hinweis:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene erhalten in der Regel $\frac{1}{2}$ Tablette Staurodorm® Neu (entsprechend 13,71 mg Flurazepam), als Höchstdosis 1 Tablette Staurodorm® Neu (entsprechend 27,42 mg Flurazepam).

Ältere Patienten, geschwächte Patienten oder Patienten mit organischen Hirnveränderungen erhalten als Höchstdosis $\frac{1}{2}$ Tablette Staurodorm® Neu (entsprechend 13,71 mg Flurazepam).

Staurodorm® Neu wird abends direkt vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit (z.B. $\frac{1}{2}$ Glas Wasser) eingenommen.

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

Hinweis:

Die Behandlung sollte mit der niedrigsten empfohlenen Dosis begonnen werden. Die maximale Dosis sollte nicht überschritten werden. Geschwächte Patienten oder Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion sollten reduzierte Dosen erhalten.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Flurazepam, anderen Benzodiazepinen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,
- Myasthenia gravis,
- Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabhängigkeit in der Anamnese,
- schwere Ateminsuffizienz,
- Schlafapnoe-Syndrom,
- schwere Leberinsuffizienz,
- spinale und zerebellare Ataxien,
- akute Vergiftung mit Alkohol, Sedativa, Hypnotika, Analgetika oder Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Toleranzentwicklung

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

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. Insbesondere bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet. Diese können Depressionen, Stimmungsschwankungen, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Schwitzen und Durchfall äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen oder epileptische Anfälle. In seltenen Fällen kann das plötzliche Absetzen, vor allem nach der Einnahme hoher Dosen, zu psychotischen und konfusen Zuständen und zu Krämpfen führen.

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 führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. 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. Der Patient sollte über die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen aufgeklärt werden.

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 (s. 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Amnesie

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

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

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

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

Spezifische Patientengruppen

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

Bei älteren Patienten, geschwächten Patienten und Patienten mit hirnorganischen Veränderungen ist die Dosierung zu reduzieren (siehe Kapitel 4.2). Aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung besteht eine erhöhte Sturzgefahr und damit verbunden die Gefahr von Frakturen.

Benzodiazepine werden zur primären Behandlung von Psychosen nicht empfohlen.

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

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

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

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

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten nicht mit Benzodiazepinen behandelt werden, da hierdurch das Risiko einer Enzephalopathie erhöht wird.

Eine niedrigere Dosis wird auch für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz

aufgrund des Risikos einer Atemdepression empfohlen.

Staurodorm® Neu enthält Lactose. Patienten mit den seltenen angeborenen Stoffwechselkrankheiten Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Staurodorm® Neu nicht einnehmen.

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

Benzodiazepine sind Arzneistoffe zur symptomatischen Behandlung vorübergehend medikamentös behandlungsbedürftiger schwerer Angstzustände und Schlafstörungen.

Seit längerem geben Missbrauch und Abhängigkeit Anlass zur Besorgnis. Benzodiazepine werden nach bisherigen Erkenntnissen zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet. Das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung.

Neben ihrem Abhängigkeitspotential beinhalten Benzodiazepine weitere Risiken wie die von Residualeffekten (Beeinträchtigungen des Reaktionsvermögens, z. B. Verkehrsgefährdung), Absetz-Phänomenen einschließlich Rebound-Effekten (verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation), Gedächtnisstörungen und anterograde Amnesie, neuropsychiatrischen Nebenwirkungen einschließlich paradoxer Reaktionen, ferner Änderung der Halbwertszeiten bestimmter Stoffe, insbesondere bei älteren Menschen.

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 schon in der ersten Behandlungswoche reduzieren bzw. Dosierungsintervall vergrößern.
5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die so genannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!
6. Nach längerfristiger Anwendung (über eine Woche) schrittweise Dosisreduktion, um Entzugssymptome, wie z. B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle zu vermeiden. Auch leichte Entzugssymptome können zu erneuter Einnahme führen.

7. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
8. Benzodiazepin-Verschreibungen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgefertigt 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Flurazepam mit folgenden Arzneimitteln kann es zu gegenseitiger Verstärkung der zentral-dämpfenden Wirkung kommen:

- Sedativa, Hypnotika, Narkotika,
- Analgetika,
- Neuroleptika,
- Antiepileptika,
- Anxiolytika,
- Antihistaminika,
- bestimmte anti-retrovirale Therapien (z. B. HIV-Protease Inhibitoren wie Retronavir oder Saquinavir),
- Antidepressiva, Lithium,
- Antihypertensiva und Betablocker

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxantien wird die relaxierende Wirkung verstärkt.

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.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung Staurodorm® Neu und 4-Hydroxybutansäure (Natriumoxybat) kann eine Dämpfung des zentralen Nervensystems und/oder Atemdepression nicht ausgeschlossen werden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

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

Schwangerschaft

Staurodorm® Neu sollte während der gesamten Schwangerschaft nur in Ausnahmefällen bei zwingender Indikation angewendet werden.

Die Einnahme von Benzodiazepinen während der Schwangerschaft über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder länger kann zu einem Entzugssyndrom des Neugeborenen führen. Gaben größerer Dosen von Staurodorm® Neu vor oder während der Geburt können beim Neugeborenen Hypothermie, Hypotonie, Atemdepression und Trinkschwäche (sog. „floppy-infant syndrome“) hervorrufen.

In publizierten Studien wurde angenommen, dass die Anwendung von Benzodiazepinen im ersten Schwangerschaftsdrittel mit einem erhöhten Risiko von Missbildungen assoziiert ist. Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen liegen vor.

Stillzeit

Staurodorm® Neu geht in die Muttermilch über. Deshalb sollte es während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Bei zwingender Indikation sollte abgestillt werden.

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

Sedierung, Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit und beeinträchtigte Muskelfunktion können sich nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer und im Zusammenwirken mit Alkohol (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

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

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

In der Regel verringern sich diese Symptome bei wiederholter Anwendung.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Erkrankungen des Blutes (z.B. Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie)

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeit

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Gedämpfte Emotionen

Häufigkeit nicht bekannt: Verwirrtheit, Halluzinationen, Abhängigkeit, Entzugsscheinungen, Rebound Effekt, Depression (eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen demaskiert werden), psychiatrische sowie paradoxe Reaktionen (z.B. Angst, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Insomnie, Alpträume, Unruhe, Erregungszustände, Verwirrtheit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, psychotische Erkrankungen, Verhaltensstörungen, emotionale Störungen, Suizidversuch, Suizidgedanken)

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

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Somnolenz, verringerte Aufmerksamkeit, Ataxie, Schwindelgefühle, Kopfschmerzen, Dysgeusie, anterograde Amnesien

Häufigkeit nicht bekannt: Extrapyramidale Erkrankungen, Nachwirkungen am folgenden Tag (Schläfrigkeit, herabgesetzte Reaktionsfähigkeit)

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen (z.B. Diplopie)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Vertigo

Gefäßerkrankungen

Selten: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Atemdepression (insbesondere während der Nacht)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Störungen im Magen-Darm-Trakt, Übelkeit

Affektionen der Leber und Gallenblase

Sehr selten: Ikterus, erhöhte Leberenzyme

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautreaktionen (z.B. Hautausschlag, Angioödem)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelschwäche. Aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung besteht eine erhöhte Sturzgefahr und damit verbunden die Gefahr von Frakturen bei älteren Menschen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Harnretension

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Änderungen der Libido

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit

Meldung des Verdachts von 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 Flurazepam im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich, es sei denn, dass es zusammen mit anderen ZNS-wirksamen Substanzen – einschließlich Alkohol – eingenommen wurde (Cave: Mehrfach-intoxikation!).

Symptome der Überdosierung

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

Therapie der Überdosierung

Patienten mit leichteren Vergiftungserscheinungen sollten unter Atem- und Kreislaufkontrolle ausschlafen. In schwereren Fällen können weitere Maßnahmen (Magenspülung, Kreislaufstabilisierung, Intensivüberwachung) erforderlich werden. Bei erhaltenem Bewusstsein ist es sinnvoll, vorher frühzeitig Erbrechen auszulösen.

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

Erforderlichenfalls steht als Antidot der spezifische Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil zur Verfügung mit dem Risiko von Krampfanfällen, insbesondere nach einer Langzeitanwendung von Flurazepam oder

zyklischen Antidepressiva. Die Verabreichung von Flumazenil sollte unter stationären Bedingungen engmaschig kontrolliert werden (siehe entsprechende Fachinformation).

Barbiturate sollten im Fall von Erregungszuständen nicht eingesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzodiazepin
ATC-Code: N05CD01

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die C_{max} -Werte für N_1 -Hydroxyethyl-flurazepam lagen nach oraler Gabe von 30 mg Flurazepamhydrochlorid bei 5–10 ng/ml und für N_1 -Desalkyl-flurazepam bei 10–22 ng/ml.

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

Flurazepam wird bereits in der Dünndarmmucosa und bei der ersten Leberpassage desalkyliert. Hauptmetabolite im Pfortaderblut sind das Mono- und Didesethyl-flurazepam.

Die Plasmahalbwertszeit für Flurazepam und N_1 -Hydroxyethyl-flurazepam betrug 3,1 Stunden bzw. 2,3–3,4 Stunden. Für N_1 -Desalkyl-flurazepam lagen die entsprechenden Werte bei 19–133 Stunden. Bei älteren Probanden (66–85 Jahre) wurden noch höhere Werte gemessen (71–289 Stunden).

Bei Einnahme von 15 mg Flurazepamhydrochlorid/d über einen Zeitraum von 15 Tagen akkumulierte das N_1 -Desalkyl-flurazepam, so dass die am 15. Tag gemessenen Plasmakonzentrationen 7,5 mal höher waren als die am ersten Tag ermittelten. Flurazepam und seine Metabolite werden hauptsächlich renal eliminiert. So fand man

nach Gabe von ^{14}C -Flurazepamhydrochlorid innerhalb von 72 Stunden 81 % der Radioaktivität im Urin und nur 8–9 % in den Faeces. Hauptmetabolit im Urin, der nur 0,1–0,2 % unverändertes Flurazepam enthielt, war das hauptsächlich als Konjugat vorliegende N_1 -Hydroxyethyl-flurazepam, das 30–55 % der Dosis ausmachte. Außerdem fand man nach enzymatischer Spaltung N_1 -Desalkyl-flurazepam (2 % der Dosis) und 3-Hydroxydesalkyl-flurazepam (2–3,3 % der Dosis). Nur 1,6–5,3 % der Dosis lagen in freier Form der betreffenden Metabolite im Urin vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

s. 4.9 Überdosierung.

Chronische Toxizität

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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

Reproduktionstoxizität

Die pränatale Exposition von Staurodorm® Neu ergab in Tierstudien (Mäuse, Ratten, Kaninchen) bis 30 mg/kg KG keinen Anhalt für ein teratogenes Potential. Ab 3 mg/kg KG wurden erhöhte Resorptionsraten beobachtet. Retardierende Effekte bei der F1-Generation traten nach Applikation von 27 mg/kg KG (Ossifikationsstörungen) und 30 mg/kg KG (Körpergewichtsdepressionen) auf. Eine Einschränkung der Fertilität bei Ratten wurde nicht nachgewiesen.

Flurazepam ist placentagängig und erscheint in der Muttermilch.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Cellulosepulver, Hypolose (5,0–16 % Hydroxypropoxygruppen), hochdisperses Siliciumdioxid, Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Glyceroldibehenat.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 20 Tabletten
Packungen mit 30 Tabletten
Klinikpackung mit 200 Tabletten (10 × 20 Tabletten)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dolorgiet GmbH & Co.KG
Otto-von-Guericke-Str. 1
53757 Sankt Augustin/Bonn
Telefon: 02241/317-0
Telefax: 02241/317390
E-Mail: info@dolorgiet.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

1149.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01.08.1980/17.05.2006

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt