

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flurazepam **real** Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Flurazepam **real** enthält
27,42 mg Flurazepam

Sonstiger Bestandteil mit bekannter
Wirkung: enthält 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: Ø 9,0 ±
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 bedeutsa-
mem Schweregrad angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene erhalten in der Regel ½ Tablette
Flurazepam **real** (entsprechend 13,71 mg
Flurazepam), als Höchstdosis 1 Tablette
Flurazepam **real** (entsprechend 27,42 mg
Flurazepam).

Ältere Patienten, geschwächte Patienten
oder Patienten mit organischen Hirnver-
änderungen erhalten als Höchstdosis
½ Tablette Flurazepam **real** (entsprechend
13,71 mg Flurazepam).

Flurazepam **real** wird abends direkt vor dem
Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit (z.B.
½ 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 Be-
handlung 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 all-
mähliche Verringerung der Dosis genau zu
erklären. Darüber hinaus ist es wichtig, dass
dem Patienten die Möglichkeit von Re-
bound-Phänomenen bewusst ist, wodurch
die Angst vor solchen Symptomen – falls
sie beim Absetzen des Medikaments auf-
treten sollten – verringert werden kann.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Fluraze-
pam, anderen Benzodiazepinen bzw.
einen der in Abschnitt 6.1 genannten
sonstigen Bestandteile des Arzneimit-
tels,
- Myasthenia gravis,
- Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholab-
hängigkeit in der Anamnese,
- schwere Ateminsuffizienz,
- Schlafapnoe-Syndrom,
- schwere Leberinsuffizienz,
- spinale und zerebellare Ataxien,
- akute Vergiftung mit Alkohol, Sedativa,
Hypnotika, Analgetika oder Psychophar-
maka (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithi-
um).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen 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 physi-
scher Abhängigkeit führen. Dies gilt nicht nur
für die missbräuchliche Anwendung beson-
ders hoher Dosen, sondern auch bereits für
den therapeutischen Dosierungsbereich.
Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der
Dosis und der Dauer der Behandlung. Ins-
besondere 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, außer-
gewöhnlicher Angst, Spannungszustände,
innerer Unruhe, Verwirrtheit, Reizbar-
keit, Schwitzen und Durchfall äußern. In
schweren Fällen können außerdem folgen-
de Symptome auftreten: Realitätsverlust,
Persönlichkeitsstörungen, Überempfind-
lichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und
körperlichem Kontakt, Taubheit und Paräs-
thesien in den Extremitäten, Halluzinatio-
nen 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 kürze-
ren Behandlung kann es vorübergehend zu
Absetzerscheinungen (Rebound-Phänome-
nen) kommen, wobei die Symptome, die zu
einer Behandlung mit Benzodiazepinen führ-
ten, in verstärkter Form wieder auftreten kö-
nnen. Als Begleitreaktionen sind Stimmungs-
wechsel, Angstzustände und Unruhe mög-
lich.

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-Phäno-
menen 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 Be-
handlung über diesen Zeitraum hinaus sollte
nicht ohne erneute Beurteilung des Zu-
standsbildes erfolgen (s. 4.2 Dosierung, Art
und Dauer der Anwendung).

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amne-
sien verursachen. Das bedeutet, dass nach
erfolgter Medikamenteneinnahme unter Um-
ständen Handlungen ausgeführt werden, an
die sich der Patient später nicht mehr erin-
nern kann.

Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosie-
rung 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 „pa-
radoxen“ Reaktionen wie Unruhe, Reizbar-
keit, Aggressivität, Verknüpfungen, Wut, Alp-
träumen, Halluzinationen, Psychosen, unan-
gemessenem Verhalten und anderen Ver-
haltensstörungen kommen. In solchen Fäl-
len sollte die Behandlung mit diesem Präpa-
rat beendet werden.

Spezifische Patientengruppen

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

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

Benzodiazepine werden zur primären Be-
handlung von Psychosen nicht empfohlen.

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

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

Benzodiazepine sollten bei Patienten mit Al-
kohol- und Drogenmissbrauch in der Ana-
mnese nur mit äußerster Vorsicht angewendet
werden.

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

Patienten mit schweren Leberfunktionsstö-
rungen 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.

Flurazepam **real** enthält Lactose. Patienten mit den seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankungen Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Flurazepam **real** 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. Verkehrgefährdung), 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 weitergegeben 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 zentraldämpfenden Wirkung kommen:

- Sedativa, Hypnotika, Narkotika,
 - Analgetika,
 - Neuroleptika,
 - Antiepileptika,
 - Anxiolytika,
 - Antihistaminika,
 - bestimmte anti-retrovirale Therapien (z. B. HIV-Protease Inhibitoren wie Retrovir 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 Flurazepam **real** und 4-Hydroxybutansäure (Natriumoxybat) kann eine Dämpfung des zentralen Nervensystems und/oder Atemdepression nicht ausgeschlossen werden.

Während der Behandlung mit Flurazepam **real** sollte kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Flurazepam **real** 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 Flurazepam **real** eintretende Schwangerschaft sofort mitzuteilen und über eine Weiterführung bzw. einen

Abbruch der Therapie nach den zuvor genannten Kriterien entscheiden.

Schwangerschaft

Flurazepam **real** 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 Flurazepam **real** 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

Flurazepam **real** 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, Entzugerscheinungen, 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: Extrapiramidale 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: Harnretention

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 SicherheitAkute 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

Flurazepam **real** 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 Flurazepam **real** 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.), Glyceroldibehentat.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 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
Anstaltspackung mit 100 (5 × 20) Tabletten
Anstaltspackung mit 200 (10 × 20) Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

2225.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01.02.1982/22.04.2002

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt