

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tranxilium® Injizierbar 50 mg/2,5 ml

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tranxilium Injizierbar 50 mg/2,5 ml:
1 Durchstechflasche mit 70 mg Pulver enthält 50 mg Dikaliumclorazepat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung akuter oder chronischer Angst-, Spannungs- und Erregungszustände.

Zur Prämedikation vor diagnostischen oder operativen Eingriffen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Darreichungsform, die Dosierung und Dauer der Anwendung richten sich nach der individuellen Reaktionslage sowie der Art und Schwere der Erkrankung. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering wie möglich und die Dauer der Anwendung so kurz wie möglich zu halten.

Dikaliumclorazepat eignet sich zur akuten klinischen Intervention bei hochgradigen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen sowie zur parenteralen Gabe als Prämedikation vor diagnostischen oder operativen Eingriffen.

Dosierung bei Erwachsenen:

Als Einmaldosis werden 50–100 mg Dikaliumclorazepat gegeben (entsprechend dem Inhalt von 1–2 Durchstechflaschen Tranxilium Injizierbar 50 mg/2,5 ml nach Auflösen). Je nach Bedarf kann diese Gabe nach 2 Stunden maximal zwei Mal wiederholt werden (maximale Tagesdosis 300 mg). Bei Behandlung des Delirium tremens können einzelne Patienten höhere Tagesdosen als 300 mg benötigen.

Dosierung zur Prämedikation vor diagnostischen oder operativen Eingriffen:

Erwachsene erhalten als Einzeldosis 20–50 mg Dikaliumclorazepat. Kinder und Jugendliche erhalten als Einzeldosis je nach Alter und Körpergewicht 0,3–1,25 mg Dikaliumclorazepat/kg Körpergewicht.

Dosierungshinweis für besondere Patientengruppen:

Individuell muss die Dosis bei älteren oder geschwächten Patienten, bei Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Ateminsuffizienz und insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion in der Regel um 50 % verringert werden (siehe auch Abschnitt 4.4 unter „Risikopatienten“ sowie unter „Ältere und geschwächte Patienten“).

Art und Dauer der Anwendung:

Tranxilium Injizierbar 50 mg/2,5 ml wird langsam in eine Vene mit großem Lumen (um ein plötzliches Einsetzen der Wirkung zu vermeiden) über 2–5 Minuten am liegenden Patienten unter Beobachtung (Blutdruck- und Atemkontrolle) injiziert.

Intraarterielle Injektionen müssen vermieden werden, da die Gefahr von Nekrosen besteht. Paravenöse Injektionen verursachen heftige Schmerzen.

Intramuskuläre Injektionen werden langsam und tief in einen großen Muskel injiziert (Vorsicht bei Thrombolysetherapie!).

Zur Zubereitung der Injektionslösung darf nur das beigefügte Lösungsmittel verwendet werden.

Die Injektionslösung darf nicht mit anderen Arzneimitteln in der Injektionsspritze gemischt werden.

Die frisch zubereitete Lösung ist zur unmittelbaren Verwendung bestimmt.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt je nach Schwere des Krankheitsbildes.

Die Anwendungsdauer ist in der Regel bei akuten Krankheitsbildern auf eine Einzeldosis oder wenige Tage zu beschränken. Sollte in Ausnahmefällen eine ununterbrochene länger dauernde Anwendung (länger als eine Woche) erforderlich sein, so ist beim Absetzen die Dosis schrittweise zu reduzieren. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen (siehe auch unter Abschnitt 4.4 „Absetzerscheinungen/Entzugssymptome“).

Bei der Umstellung auf eine orale Darreichungsform ist die Indikation in regelmäßigen Abständen neu zu bewerten.

Eine maximale Behandlungsdauer von 4 Wochen sollte nicht überschritten werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Dikaliumclorazepat darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Dikaliumclorazepat, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,
- einer dekompensierten respiratorischen Insuffizienz,
- einer Abhängigkeitsanamnese (Alkohol, Arzneimittel, Drogen),
- akuter Vergiftung mit zentraldämpfenden Mitteln (z. B. Alkohol, Schlaf- oder Schmerzmitteln sowie Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium),
- Schlafapnoe-Syndrom,
- Myasthenia gravis,
- schweren Leberschädigungen (z. B. cholestatischem Ikterus), da Benzodiazepine bei diesen Patienten eine Enzephalopathie verursachen können,
- spinalen und zerebellaren Ataxien.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dikaliumclorazepat darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- chronischer Ateminsuffizienz (obstruktive Atemwegserkrankungen).

Nicht alle Angst-, Spannungs- und Erregungszustände bedürfen einer medikamentösen Behandlung. Sie sind häufig Folgeerscheinungen körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder gezielte Behandlung der Grundkrankheiten behoben werden.

Benzodiazepine werden zur primären Behandlung von Psychosen nicht empfohlen.

Benzodiazepine sollten nicht ohne geeignete Behandlung von bestehenden 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. In diesem Fall sollte die Dosierung reduziert oder die Behandlung mit Dikaliumclorazepat beendet werden.

Ein therapeutischer Nutzen der gleichzeitigen Verabreichung verschiedener benzodiazepinhaltiger Arzneimittel kann nicht belegt werden. Die gleichzeitige Verabreichung kann jedoch das Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit erhöhen.

Abhängigkeit

Wie andere Benzodiazepine auch besitzt Dikaliumclorazepat ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung sowie bei gleichzeitiger Anwendung von anderen psychotropen Arzneimitteln und von Alkohol. Es ist insbesondere bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch in der Anamnese erhöht (siehe Abschnitt 4.3).

Bereits bei täglicher Anwendung über wenige Wochen besteht die Gefahr einer physischen und psychischen Abhängigkeitsentwicklung. Dies gilt nicht nur für den missbräuchlichen Gebrauch besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich von Dikaliumclorazepat. Eine fortgesetzte Anwendung sollte nur bei zwingender Indikation nach sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens gegen das Risiko von Gewöhnung und Abhängigkeit erfolgen.

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

Absetzerscheinungen/Entzugssymptome

Folgendes trifft insbesondere bei Patienten zu, bei denen eine Abhängigkeit vermutet wird oder die über eine längere Dauer Dikaliumclorazepat erhalten haben:

Beim plötzlichen Beenden insbesondere einer längeren Behandlung kann es zu Entzugssymptomen kommen.

Diese können sich in Schlafstörungen und vermehrtem Träumen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelverspannungen, Stimmungswechsel, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. Angst- und Spannungszustände sowie Erregung und innere Unruhe können sich verstärkt wieder einstellen. Die Symptomatik kann sich in Zittern und Schwitzen 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.

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.

Toleranzentwicklung

Nach längerer Anwendungsdauer (über mehrere Wochen) kann es auch zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen. Bei vorbestehender Alkohol- oder Barbituratabhängigkeit ist Kreuztoleranz möglich.

Anterograde Amnesie

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

Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosierung. Es tritt vor allem dann auf, wenn Benzodiazepine vor dem Schlafengehen angewendet werden und die Schlafdauer nur kurz ist (frühes Erwachen durch einen äußeren Einfluss). Das Risiko kann durch eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer (7–8 h) verringert werden.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychiatrischen sowie „paradoxen“ Reaktionen kommen (siehe Abschnitt 4.8). In diesen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche sind von der Behandlung mit Dikaliumclorazepat auszuscheiden; eine Ausnahme bildet dabei die Prämedikation vor diagnostischen oder operativen Eingriffen.

Risikopatienten

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 aufgeführten Risikopatienten.

Bei normaler Atemfunktion wirkt Dikaliumclorazepat nicht atemdämpfend, jedoch ist die Anwendung bei Patienten mit akuter oder chronischer respiratorischer Insuffizienz, wie z. B. chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, sorgfältig abzuwägen. Die Verschlechterung einer Hypoxie kann ebenfalls Angstzustände auslösen, die eine Krankenhauseinweisung notwendig machen können.

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. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Gegebenenfalls sollte die Dosis verringert oder Dikaliumclorazepat abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Eine intravenöse Verabreichung sollte nur unter ständiger Kreislaufüberwachung erfolgen.

Ältere und geschwächte Patienten

Bei älteren und geschwächten Patienten, die auf Benzodiazepine oft stärker als erwünscht ansprechen, ist die Verordnung sorgfältig abzuwägen. Gegebenenfalls sollte die Dosis verringert oder Dikaliumclorazepat abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Stürze können zu schweren Verletzungen führen.

Tranxilium Injizierbar enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Durchstechflasche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Dikaliumclorazepat 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,
- Clonidin.

Dies gilt insbesondere auch für gleichzeitigen Alkoholgenuß, durch den die Wirkungen von Dikaliumclorazepat in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt werden können. Daher sollte während der Behandlung mit Tranxilium auf alkoholische Getränke verzichtet werden. Dies gilt ebenso für alkoholhaltige Medikamente.

Die Kombination mit Opiat-Analgetika kann durch Verstärkung der euphorisierenden Wirkung die Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit fördern.

In Kombination mit anderen Benzodiazepinen ist das Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit erhöht.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die bestimmte Leberenzyme (Cytochrom P450) hemmen, wie Cimetidin, Cisaprid, Omeprazol, Makrolidantibiotika (wie Erythromycin), Antikonzeptiva („Pille“) oder Disulfiram, kann die Wirkung von Dikaliumclorazepat verstärkt und verlängert werden.

Clozapin erhöht die Gefahr eines Atem- und/oder Kreislaufversagens.

Die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen und 4-Hydroxybutansäure (Natriumoxybat) sollte aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos einer Atemdepression vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Dikaliumclorazepat und HIV-Protease-Inhibitoren wie Ritonavir oder Saquinavir kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Clorazepat führen, wodurch das Risiko einer starken Sedierung und Atemdepression erhöht sein kann.

Bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dikaliumclorazepat sollte während der Schwangerschaft nur in Ausnahmefällen bei zwingender Indikation eingesetzt werden. Der behandelnde Arzt sollte Patientinnen im gebärfähigen Alter auffordern, eine während der Behandlung eintretende Schwangerschaft sofort mitzuteilen.

Das Missbildungsrisiko beim Menschen nach Anwendung therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft scheint gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Gaumenspalten ergaben und einige Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung pränatal exponierter Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen vorliegen. Die Anwendung während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft sollte daher vermieden werden.

Es wurde berichtet, dass die Gabe von hohen Dosen oder die verlängerte Verabreichung niedrigerer Dosen von Benzodiazepinen im letzten Trimester der Schwangerschaft oder während der Wehen zu Unregelmäßigkeiten der Herzrate des Fötus und zu Atemdepression, Hypotonie, Unterkühlung bei Neugeborenen und Trinkschwäche (floppy infant syndrome) führt. Bei dauerhafter Anwendung von Benzodiazepinen während späterer Schwangerschaftsstadien besteht für das Kind die Gefahr einer physischen Abhängigkeit und daraus resultierender Entzugserscheinungen nach der Geburt.

Stillzeit

Dikaliumclorazepat sollte in der Stillzeit nicht angewendet werden, da sowohl Dikaliumclorazepat als auch der Hauptmetabolit N-Desmethyldiazepam in die Muttermilch übertritt. Bei zwingender Indikation sollte abgestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung auf die Fertilität vor.

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

Bei Anwendung von Tranxilium Injizierbar 50 mg/2,5 ml kann es unter anderem zu Schläfrigkeit, Benommenheit, Amnesie, Konzentrationsstörungen und beeinträchtigter Muskelfunktion kommen. Dadurch kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder mit anderen zentral wirkenden Medikamenten (siehe Abschnitt 4.5). Während der Behandlung mit Tranxilium Injizierbar 50 mg/2,5 ml sowie 24 Stunden nach der letzten Anwendung dürfen keine Kraftfahrzeuge gesteuert oder Tätigkeiten ausgeführt werden, mit denen der Patient sich oder andere Menschen gefährden könnte. Wurde Tranxilium Injizierbar 50 mg/2,5 ml zur Vorbehandlung vor operativen Eingriffen eingesetzt, sollte sich der Patient nur in Begleitung nach Hause begeben.

Die Einnahme von Alkohol führt bei gleichzeitiger Anwendung von Tranxilium Injizierbar 50 mg/2,5 ml selbst 10 Stunden nach der letzten Dosis noch zu einer stärkeren Beeinträchtigung der Bewegungsabläufe (motorische Funktionen) und des geübten Verhaltens. Dadurch können beträchtliche Risiken für Arbeits- und Verkehrsunfälle entstehen.

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.

Da auf Grundlage der verfügbaren Daten die Häufigkeiten der aufgeführten Nebenwirkungen nicht abschätzbar sind, werden sie als „Nicht bekannt“ bewertet.

Siehe Tabelle.

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufigkeit nicht bekannt:	Überempfindlichkeitsreaktionen
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt:	<p>Minderung der Libido.</p> <p>Überhangeffekte in Form von Konzentrationsstörungen und Restmüdigkeit können am Morgen nach der abendlichen Verabreichung die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen.</p> <p>Demaskierung einer bereits vorhandenen Depression.</p> <p>Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es (insbesondere bei Kindern und älteren Patienten) zu psychiatrischen sowie „paradoxen“ Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wut, Alpträumen, akuten Erregungszuständen, Angst, traumatischen Verwirrheitszuständen, Halluzinationen, Psychosen, Suizidalität, vermehrten Muskelspasmen, Ein- oder Durchschlafstörungen, anormalem Verhalten und anderen Verhaltensstörungen kommen. Beim Auftreten derartiger Reaktionen sollte die Behandlung beendet werden.</p> <p>Abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomene) bzw. Entzugssymptome beim Beenden der Therapie (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Über missbräuchliche Anwendung von Benzodiazepinen wurde berichtet.</p>
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufigkeit nicht bekannt:	<p>Schläfrigkeit, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, kognitive Störungen wie eingeschränktes Erinnerungsvermögen (anterograde Amnesien, die mit unangemessenem Verhalten assoziiert sein können; siehe Abschnitt 4.4), Aufmerksamkeitsstörung und Sprechstörung, muskuläre Hypotonie, Müdigkeit, Mattigkeit, verlängerte Reaktionszeit, abgestumpfte Gefühle, Bewegungs- und Gangunsicherheit.</p>
Augenerkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt:	Reversible Sehstörungen (Nystagmus, verschwommenes Sehen) (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung), Diplopie.
Gefäßerkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt:	Leichter Blutdruckabfall.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufigkeit nicht bekannt:	Eine atemdepressive Wirkung kann bei Patienten mit einer Atemwegsobstruktion, einer Hirnschädigung oder bei einer gleichzeitigen Einnahme anderer auf das zentrale Nervensystem wirkender Arzneimittel in Erscheinung treten.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufigkeit nicht bekannt:	Störungen im Magen-Darm-Bereich.
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt:	Passagere Erhöhung der Leberwerte.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufigkeit nicht bekannt:	Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut in Form von makulopapulösen und juckenden Hautausschlägen.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufigkeit nicht bekannt:	Menstruationsstörungen bei Frauen.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufigkeit nicht bekannt:	<p>Sturzgefahr (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Nekrosen bei versehentlicher intraarterieller Injektion. Heftige Schmerzen bei paravenöser Injektion. Gefahr von Hämatomen und Blutungen bei intramuskulärer Injektion und gleichzeitiger Thrombolysetherapie!</p>

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

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation sollte an das Vorliegen einer Mehrfachintoxikation durch Einnahme mehrerer Medikamente (z. B. in suizidaler Absicht) gedacht werden.

Die Symptome einer Überdosierung treten verstärkt unter dem Einfluss von Alkohol und anderen zentraldämpfenden Mitteln auf.

a) Symptome der Intoxikation

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.

Fälle hochgradiger Intoxikation sind vor allem durch Tiefschlaf gekennzeichnet. Es können zentrale Atem- und Kreislaufdepression (Zyanose, komatöse Bewusstseinsstörung) auftreten.

In der Abklingphase der Intoxikation wurden hochgradige Erregungszustände beobachtet.

b) Therapie von Intoxikationen

Neben der Kontrolle der Vitalparameter (Atmung, Pulsfrequenz, Blutdruck) ist, vor allem im Frühstadium der Intoxikation, die weitere Resorption von Dikaliumclorazepat zu verhindern (z. B. Magenspülung).

Neben i.v. Flüssigkeitsersatz sowie allgemeinen unterstützenden Maßnahmen ist die Bereitstellung von Notfallmaßnahmen für eine eventuell eintretende Atemwegsobstruktion indiziert.

Eine Hypotension kann mit Plasmaersatzflüssigkeit und ggf. mit Sympathomimetika behandelt werden.

Hinweis:

Flumazenil steht für die Aufhebung der zentraldämpfenden Wirkung von Benzodiazepinen zur Verfügung. Es kann mit folgenden Indikationen verwendet werden:

- Beendigung der durch Benzodiazepine eingeleiteten und aufrechterhaltenen Nar-kose bei stationären Patienten,
- Aufhebung der durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedation im Rahmen therapeutischer Maßnahmen bei stationären Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Tranquillizer, 1,4-Benzodiazepinderivat,

ATC-Code: N05BA05.

Dikaliumclorazepat ist eine psychotrope Substanz der Klasse der 1,4-Benzodiazepine mit angst-, spannungs- und erregungsdämpfenden Eigenschaften sowie sedierenden und hypnotischen Effekten. Darüber hinaus zeigt Dikaliumclorazepat muskelrelaxierende und antikonvulsive Wirkungen.

Dikaliumclorazepat selbst besitzt eine niedrige Rezeptoraffinität (Benzodiazepinrezeptor), der aktive Hauptmetabolit N-Desmethyldiazepam (Nordazepam) jedoch eine hohe. Nach Bindung an den Benzodiazepinrezeptor verstärkt Dikaliumclorazepat die hemmende Wirkung der GABAergen Übertragung.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenAbsorption, Bioverfügbarkeit

Die systemische Bioverfügbarkeit von Dikaliumclorazepat liegt nach oraler Gabe im Vergleich zur i.v. Applikation bei 10–16%; betrachtet man Dikaliumclorazepat allerdings als „Pro-Drug“ für N-Desmethyldiazepam (Nordazepam), liegt die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe im Vergleich zur i.v. Applikation bei 130%, bei i.m. Gabe bei 100%.

Nach oraler Gabe erfolgt bereits im Magen eine teilweise Umwandlung in den aktiven Hauptmetaboliten N-Desmethyldiazepam (Nordazepam). Die maximale Plasmakonzentration von Dikaliumclorazepat wird nach 30–60 Minuten erreicht, die von N-Desmethyldiazepam (Nordazepam) nach 60 Minuten.

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt für Dikaliumclorazepat 2–2,5 Stunden, für den aktiven Hauptmetaboliten jedoch 25–82 Stunden, wodurch die Möglichkeit der Akkumulation gegeben ist.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von N-Desmethyldiazepam (Nordazepam) liegt bei 95%. Dikaliumclorazepat und der Hauptmetabolit N-Desmethyldiazepam passieren die Plazentaschranke und gehen in die Muttermilch über.

Metabolisierung

Dikaliumclorazepat fungiert überwiegend als „Pro-Drug“, bereits im Magen wird es überwiegend zu N-Desmethyldiazepam (Nordazepam) umgewandelt. Eine Steady-State-Konzentration von N-Desmethyldiazepam wird nach 6–11 Tagen erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt bei Dikaliumclorazepat 2–2,5 Stunden, bei N-Desmethyldiazepam 25–82 Stunden.

N-Desmethyldiazepam wird in der Leber weiter in Oxazepam und dieses wiederum in sein Glukuronid umgewandelt.

Elimination

Die Elimination von Dikaliumclorazepat und dessen Metaboliten erfolgt vorwiegend über die Nieren.

5.3 Präklinische Daten zur SicherheitAkute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität/subchronische Toxizität
Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität wurden an verschiedenen Tierarten (Ratte, Kaninchen, Hund, Rhesusaffe) durchgeführt. Am Hund traten nach hohen Dosen hepatotoxische Effekte (Anstieg von Lebergewicht, alkalischer Phosphatase, Serumcholesterin und SGPT) auf. Da bei keiner anderen Tierart hepatogene Effekte beobachtet wurden, kann von einer besonderen Speziesempfindlichkeit ausgegangen werden. Ein geringer Abfall

der Leukozytenzahlen trat bei weiblichen Rhesusaffen nach hohen Dosen auf. Alle anderen Untersuchungsbefunde wichen nicht von der Norm ab.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Dikaliumclorazepat wurde nicht bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Für Benzodiazepine liegen bisher keine relevanten Anhaltspunkte für eine Induktion von Gen- oder Chromosomenmutationen vor. Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Dikaliumclorazepat liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Tierexperimentelle Studien ergaben offenbar keinen Hinweis für ein teratogenes Potenzial von Dikaliumclorazepat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tranxilium Injizierbar 50 mg/2,5 ml:

1 Durchstechflasche mit 70 mg Pulver enthält 2,5 mg Kaliumcarbonat und Mannitol (Ph. Eur.).

1 Ampulle Lösungsmittel enthält 28,2 mg Kaliumdihydrogenphosphat in 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tranxilium Injizierbar 50 mg/2,5 ml

Packungen mit

5 Durchstechflaschen zu je 7,5 ml mit 70 mg Pulver und

5 Ampullen Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:

Postfach 80 08 60

65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*

Telefax: (01 80) 2 22 20 11*

E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

26137.00.00

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01.04.1993/15.08.2007

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

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, Schlafstörungen sowie zur Behandlung von Muskelverspannungen und Epilepsien 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-Schlafllosigkeit, Rebound-Angst, delirante Syndrome, Krämpfe), Gedächtnisstörungen sowie neuropsychiatrische Nebenwirkungen. Sie können auch die pharmakokinetischen Eigenschaften anderer Arzneimittel 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. Eine Therapiedauer von länger als zwei Monaten ist wegen des mit der Dauer der Benzodiazepineinnahme steigenden Risikos einer Abhängigkeitsentwicklung nur in begründeten Ausnahmefällen möglich. 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