

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Remestan mite 10 mg, Weichkapseln
Remestan 20 mg, Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Temazepam

1 Weichkapsel Remestan mite 10 mg enthält 10 mg Temazepam

1 Weichkapsel Remestan 20 mg enthält 20 mg Temazepam

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Remestan mite 10 mg

D-Mannitol – D-Glucitol – Sorbitan – höhere Polyole – Gemisch (0–6 %/25–40 %/20–30 %/12,5–19 %) 12,11 mg/Weichkapsel

Remestan 20 mg

D-Mannitol – D-Glucitol – Sorbitan – höhere Polyole – Gemisch (0–6 %/25–40 %/20–30 %/12,5–19 %) 19,76 mg/Weichkapsel

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Remestan wird angewendet bei Erwachsenen zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

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

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung:**Erwachsene:**

10–20 mg Temazepam als Tageshöchstdosis. In Ausnahmefällen kann die Tageshöchstdosis auf 30–40 mg gesteigert werden.

Kinder und Jugendliche:

Remestan mite 10 mg/Remestan 20 mg darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten:

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

Die Behandlung sollte mit der niedrigsten empfohlenen Dosis begonnen werden. Die maximale Dosis sollte nicht überschritten werden. Geschwächte Patienten, besonders mit hirnorganischen Veränderungen, Patienten mit chronisch respiratorischer Ateminsuffizienz und Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion sollten reduzierte Dosen erhalten.

Art und Dauer der Anwendung:

Die Kapseln werden abends kurz (ca. ½ Stunde) vor dem Schlafengehen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (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.

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 Remestan mite 10 mg/Remestan 20 mg 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 innerhalb des Dosisintervalls zu Entzugserscheinungen kommen kann, insbesondere bei hoher Dosierung.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungDauer 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).

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

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. Auch 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 sollte.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung; auch nach der Einnahme therapeutischer Dosen über einen kurzen Zeitraum, 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 führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und Unruhe möglich.

Da das Risiko von Entzugserscheinungen und Rebound-Effekten nach einem plötzlichen Beenden der Therapie höher ist, wird empfohlen, die Dosierung zum Therapieende schrittweise zu verringern.

Der Patient ist über die Möglichkeit von Rebound-Effekten aufzuklären, damit er sich möglichst wenig beunruhigt, falls es beim Absetzen von Remestan mite 10 mg oder Remestan 20 mg zu derartigen Symptomen kommt (siehe Abschnitt 4.8).

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 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, meist bei älteren Patienten, zu psychiatrischen sowie sogenannten „paradoxen Reaktionen“, wie Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Wut, Alpträumen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen Verhaltensstörungen kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Benzodiazepine werden nicht zur primären Behandlung von Psychosen 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 werden, wenn keine geeignete Behandlung der Grunderkrankung mit Antidepressiva erfolgt (Suizidgefahr).

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre), geschwächte Patienten

Bei älteren Patienten und bei geschwächten Patienten, besonders mit hirnganischen Veränderungen ist Vorsicht geboten und gegebenenfalls die Dosis zu verringern. Bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit chronisch respiratorischer Ateminsuffizienz

Für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz (z.B. COPD) ist die Dosis zu reduzieren, da die Gefahr von Atemdepressionen besteht (siehe auch Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Leber- und deutlich eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten und gegebenenfalls die Dosierung zu verringern.

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten nicht mit Benzodiazepinen behandelt werden, da bei ihnen die Gefahr einer Enzephalopathie besteht.

Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile

Remestan enthält ein D-Mannitol – D-Glucitol – Sorbitan – höhere Polyole – Gemisch. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Remestan mite 10 mg und Remestan 20 mg 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 Wirkung kommen:

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

Die Kombination mit 4-Hydroxybutansäure (Natriumoxybat) kann zu einer verstärkten Atemdepression führen.

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.

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

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxanzien kann die muskelrelaxierende Wirkung verstärkt werden – insbesondere bei älteren Patienten und bei höherer Dosierung (Sturzgefahr!) – siehe Abschnitt 4.4.

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
- Antikonceptiva („Pille“)
- Makrolidantibiotika wie Erythromycin

Während der Behandlung mit Remestan mite 10 mg/Remestan 20 mg sollte kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Temazepam 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

Zum Einfluss von Remestan mite 10 mg/Remestan 20 mg auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Temazepam bei Schwangeren vor. In der Schwangerschaft sollte Temazepam daher nicht verordnet werden. Eine Patientin im reproduktionsfähigen Alter, der Remestan mite 10 mg/Remestan 20 mg verschrieben wird, sollte darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht oder eine Schwangerschaft vermutet.

Das Missbildungsrisiko beim Menschen nach Einnahme therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft scheint gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten ergaben.

Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen liegen vor.

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

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

Wenn Remestan mite 10 mg/Remestan 20 mg 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.

Stillzeit

Temazepam geht in die Muttermilch über und akkumuliert dort. Daher sollte Remestan mite 10 mg/Remestan 20 mg in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn wiederholte oder hohe Dosierungen von Remestan mite 10 mg/Remestan 20 mg in der Stillzeit zwingend indiziert sind, ist abzustillen.

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 (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 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)

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

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), Hyponatriämie

Psychiatrische Erkrankungen

Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen demaskiert werden (siehe Abschnitt 4.4 unter „Spezifische Patientengruppen“).

Gelegentlich: Störung der sexuellen Erregung (z.B. Änderungen der Libido, erektile Dysfunktion, Orgasmusstörungen), gedämpfte Emotionen

Häufigkeit
nicht bekannt: Halluzinationen, Enthemmung, euphorische Stimmungen, Unruhe, Schlafstörungen, paradoxe Reaktionen wie z.B. Aggressivität, Reizbarkeit, Wut, Alpträume, psychotische Erkrankungen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen (wie z.B. Feindseligkeit)

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen können, meist bei älteren Patienten, die genannten Reaktionen auftreten. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Die Anwendung von Benzodiazepinen (auch in therapeutischen Dosen) kann zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen; bei Beenden der Therapie können Entzugs- und Rebound-Phänomene auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Die Wirkung von Benzodiazepinen ist abhängig von der Dosierung; höhere Dosierungen haben schwerwiegendere Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem.

Sehr häufig: Sedierung
Häufig: Ataxie, Verwirrheitszustand, Schwindelgefühl
Gelegentlich: Verringerte Aufmerksamkeit, herabgesetztes Reaktionsvermögen, Kopfschmerzen, Benommenheit

Häufigkeit
nicht bekannt: anterograde Amnesie, Tremor, Vertigo, Dysarthrie

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen (z.B. Diplopie und verschwommenes Sehen)

In der Regel verringern sich diese Symptome bei wiederholter Anwendung.

Gefäßerkrankungen

Häufigkeit
nicht bekannt: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Atemdepression, insbesondere während der Nacht

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Störungen im Magen-Darm-Trakt, Übelkeit

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufigkeit
nicht bekannt: Gelbsucht, erhöhter Bilirubin Gehalt, Anstieg der Transaminasen, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautreaktionen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelschwäche

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit
Häufigkeit
nicht bekannt: Sturzgefahr

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wie auch bei anderen Benzodiazepinen ist eine Überdosierung von Temazepam im Allgemeinen nicht lebensbedrohend, es sei denn, dass es zusammen mit anderen ZNS-wirksamen Substanzen – einschließlich Alkohol – eingenommen wurde (Cave: Mehrfachtoxikation!).

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, Koma und in seltenen Fällen Todesfällen reichen können.

Therapie der Überdosierung

Patienten mit leichterem 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: Sedativa/Hypnotika, Benzodiazepin-Derivate

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 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden in der Regel nach ca. 50 Minuten erreicht, und betragen 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 Körpergewicht. Bei jungen und älteren Frauen wurden höhere Werte als bei den Männern gefunden.

Unverändertes Temazepam wird zu etwa 96 % an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

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, sodass 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 80fachen 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 tumorerzeugendes Potential

Temazepam wurde nicht ausführlich bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Bisherige Tests verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Temazepam.

Reproduktionstoxizität

Temazepam passiert die Plazenta. Ergebnisse aus Tierversuchen: Remestan mite 10 mg/Remestan 20 mg 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 Benzodiazepin exponierten Muttertieren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine, Macrogol 400, Glycerol 85 %, D-Mannitol – D-Glucitol – Sorbitan – höhere Polyole – Gemisch (0–6 %/25–40 %/20–30 % /12,5–19 %).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 10 (OP), 20 (OP) oder 200 (KP) Weichkapseln.

Es werden möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstr. 1
D-61352 Bad Homburg
Tel.: (06172) 888-01
Fax: (06172) 888-2740

Email: medinfo@medapharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Remestan mite 10 mg: 2014.00.00

Remestan 20 mg: 2014.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
7. Dezember 1981

Datum der letzten Verlängerung:
29. März 2005

10. STAND DER INFORMATION

August 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 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. 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 weitergegeben sind.
8. Verordnungen von Benzodiazepinen 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.