ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Praxiten 15 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 15 mg Oxazepam

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactosemonohydrat (64,1 mg pro Tablette)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Weiße, runde Tabletten mit Bruchrille und der Prägung „15“ auf einer Seite.

Die Bruchrille dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung schwerer Angst-, Spannungs- und Erregungszustände.

Hinweis: Benzodiazepine sind für die Behandlung von Angst- und Spannungszuständen in Folge von „Alltagsstress“ nicht geeignet und sollen nur angewendet werden, wenn die Beeinträchtigung schwerwiegend ist oder die Patienten einem starken Leidensdruck ausgesetzt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung und Anwendungsdauer hängen von der individuellen Reaktionslage, Art und Schwere des Krankheitsbildes ab. Die Dosis ist so gering und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten. Die Behandlung, insbesondere die Notwendigkeit zur Weiterbehandlung, ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen, insbesondere bei symptomfreien Patienten.

Die Dauer der Anwendung wird vom Arzt bestimmt und ist bei akuten Krankheitsbildern auf eine Einzelgabe bzw. auf wenige Tage zu beschränken.

Bei chronischen Krankheitsbildern richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. In solchen Fällen sollte der behandelnde Arzt nach mehrwöchiger (ca. 2 Wochen) Einnahme überprüfen, ob die Indikation zur weiteren Behandlung mit Oxazepam noch gegeben ist. Eine maximale Behandlungsdauer von 4 Wochen sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, nicht überschritten werden. Eine länger dauernde Behandlung sollte nur bei klarer therapeutischer Indikation, und nach Re-Evaluierung des Patientenstatus erwogen werden. Eine kontinuierliche Langzeitanwendung von Oxazepam wird nicht empfohlen.

Zu beachten ist, dass nach längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) und nach plötzlichem Absetzen der Therapie Angst-, Erregungs- und Spannungszustände, innere Unruhe vorübergehend verstärkt wieder auftreten können.

In der Regel beträgt die Tagesdosis 15 - 30 mg Oxazepam.
Eine Tagesdosis von 30 mg wird in eine morgendliche und eine abendliche Dosis aufgeteilt.

Wenn bei dieser Dosierung die gewünschten Wirkungen nicht erzielt werden können, kann die Tagesdosis auf bis zu 45 mg Oxazepam/Tag (3x täglich 15 mg) gesteigert werden.

Für höhere Dosierungen stehen auch Praxiten 50 mg Tabletten zur Verfügung.
Dosierungen höher als 50 mg sind nur in seltenen Fällen notwendig und erfordern einen stationären Aufenthalt.

Das Risiko von Entzugssymptomen oder einem Rebound-Phänomen ist nach abruptem Absetzen der Behandlung erhöht. Es wird deshalb empfohlen, die Behandlung durch schrittweises Herabsetzen der Dosis zu beenden. Um therapeutisches Fehlverhalten zu vermeiden, sollte der Patient über die Symptome bei Rebound-Phänomenen informiert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion:
Bei beeinträchtigter Leberfunktion ist die Indikation sorgfältig abzuwägen, die Leberwerte sind regelmäßig zu kontrollieren und die Dosierung gegebenenfalls zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Bei schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion sind Praxiten 15 mg – Tabletten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion:
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, ist die Verordnung sorgfältig abzuwägen. Die Dosis sollte gegebenenfalls reduziert werden.

Kinder und Jugendliche
Praxiten wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit.

Ältere Patienten, geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atmungsschwäche
Bei älteren Patienten, geschwächten Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atmungsschwäche ist eine Verordnung sorgfältig abzuwägen. Die Dosis sollte 15 mg nicht überschreiten.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Tabletten werden zusammen mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Zum erleichterten Schlucken kann die Tablette geteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff beziehungsweise andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Myasthenia gravis;
- schwere respiratorische Insuffizienz;
- Schlaf-Apnoe-Syndrom;
- schwere hepatische Insuffizienz;
- spinale oder zerebrale Ataxie
- akute Alkoholintoxikation oder Intoxikation mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen (Analgetika, Sedativa, Psychopharmaka)
- Schwangerschaft und Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zu Beginn der Therapie sollte der behandelnde Arzt die individuelle Reaktion des Patienten auf das Arzneimittel kontrollieren, um eine relative Überdosierung möglichst schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für die angeführten Risikopatienten.

<u>*Risikopatienten*</u>

- *Patienten mit beeinträchtigter respiratorischer Funktion*

  Die Anwendung und Dosierung bei Patienten mit akuter oder chronischer respiratorischer Insuffizienz (z. B. COPD, Schlaf-Apnoe-Syndrom) ist sorgfältig abzuwägen, da Benzodiazepine bei diesen Risikopatienten zu einer schweren Atemdepression führen können.

- Obwohl Hypotonie nur selten auftritt, sollte Oxazepam nur mit Vorsicht bei Patienten, bei denen ein Blutdruckabfall zu kardialen Komplikationen führen könnte, angewendet werden. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten.

- Benzodiazepine können bei Patienten, die an Epilepsie, insbesondere am Lennox-Gastaut-Syndrom leiden, tonisch-klonische Krampfzustände auslösen.

- Bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelabhängigkeit in der Anamnese sind Benzodiazepine nur mit äußerster Sorgfalt anzuwenden.

- *Patienten mit Depressionen*

  Eine bereits bestehende Depression kann durch die Behandlung mit Benzodiazepinen, einschließlich Oxazepam, zum Ausbruch kommen bzw. verschlechtert werden. Eine Behandlung mit Benzodiazepinen kann auch suizidale Stimmungen bei depressiven Patienten demaskieren und sollte daher nicht ohne adäquate antidepressive Behandlung durchgeführt werden.

- Psychosen: Benzodiazepine werden zur primären Behandlung von Psychosen nicht empfohlen.

- Ein Engwinkelglaukom ist vor einer Oxazepam-Anwendung zu behandeln.

- *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

  Bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion ist die Behandlung mit Oxazepam sorgfältig abzuwägen, da Oxazepam, wie alle Benzodiazepine, die Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie begünstigen kann.

  Es sollen regelmäßige Kontrollen der Leberwerte durchgeführt und die Dosis gegebenenfalls reduziert werden.

  Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ist Oxazepam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

- *Schilddrüsenerkrankung*

  Bei Patienten mit Hyperthyreoidismus wurden eine erhöhte Clearance und eine verkürzte Halbwertszeit von Oxazepam beobachtet. Bei schwerem Hypothyreoidismus kann die Glucuronidierung von Oxazepam vermindert sein.

- *Trauer und Verlust*

  Benzodiazepine könnten eine normale psychologische Verarbeitung, im Falle eines Verlustes und Trauer, verhindern.

- *Ältere Patienten*

  Bei älteren Personen und geschwächten Patienten sowie Patienten mit zerebralen Durchblutungsstörungen, Herzinsuffizienz und/oder Hypotonie, muss mit einer verstärkten Ansprechbarkeit auf Oxazepam gerechnet werden, der durch eine vorsichtige individuelle Dosierung und regelmäßigen Kontrollen Rechnung zu tragen ist. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Gegebenenfalls sollte die Dosis verringert oder Oxazepam abgesetzt werden.

  Die mögliche muskelerschlaffende Wirkung von Oxazepam erhöht das Sturzrisiko, infolge dessen bei älteren Patienten vermehrt Knochenbrüche auftreten können.

Bei längerer Behandlungsdauer werden Kontrollen des Blutbildes und der Leberwerte empfohlen, da es gelegentlich zu Blutdyskrasie oder Erhöhung der Leberenzyme kommen kann.

Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung

Bereits nach wiederholter Anwendung über wenige Wochen kann es zur Entwicklung einer Toleranz gegenüber der hypnotischen Wirkung von Benzodiazepinen kommen.

Die Anwendung von Benzodiazepinen, einschließlich Oxazepam, kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist insbesondere bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese und bei Patienten mit signifikanten Persönlichkeitsstörungen erhöht.

Wird Oxazepam in der geeigneten Dosierung zur kurzzeitigen Behandlung angewendet, ist das Risiko des Patienten eine Abhängigkeit zu entwickeln reduziert. Jedoch können Entzugserscheinungen bereits nach Absetzen einer einwöchigen Behandlung auftreten.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, führt ein abrupter Abbruch der Behandlung zu sogenannten Rebound-Symptomen, welche im Grunde den Beschwerden entsprechen, die primär zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen geführt haben (Angst- und Spannungszustände), jedoch in verstärkter Form und möglicherweise begleitet von weiteren Entzugssymptomen wie Kopfschmerzen, Angst, Anspannung, Depression, Schlafstörungen, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Schwitzen, Dysphorie, Schwindel, Derealisation, Depersonalisation, Hyperakusis, Taubheit/Prickeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und Körperkontakt, Wahrnehmungsveränderungen, unwillkürliche Bewegungen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit, Halluzinationen/Delir, Krämpfe/Krampfanfälle, Tremor, Unterleibskrämpfe, Myalgie, körperliche Unruhe, Herzklopfen, Tachykardie, Panikattacken, Schwindel, Hyperreflexie, Verlust des Kurzzeitgedächtnisses und Hyperthermie (siehe Abschnitt 4.8).

Krämpfe/Krampfanfälle treten bei Patienten, die bereits an einer Anfalls-Krankheit leiden oder die andere Arzneimittel (z.B. Antidepressiva), die die Anfallsbereitschaft erhöhen, einnehmen, vermehrt auf.

Um das Auftreten von Entzugserscheinungen, insbesondere nach längerer Einnahmedauer zu vermeiden, sollte daher beim Absetzen von Praxiten die Dosis schrittweise reduziert werden.

Dauer der Behandlung

Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein und 4 Wochen (einschließlich Dosisreduktion) nicht überschreiten (Ausnahme siehe Abschnitt 4.2).

Es kann von Vorteil sein bei Behandlungsbeginn die Patienten über die begrenzte Behandlungsdauer zu informieren und dass danach die Dosis zunehmend reduziert würde. Weiters wäre es wichtig, die Patienten über mögliche „Rebound-Phänomene“ aufzuklären, um dadurch die Angst bei eventuell auftretenden Symptomen nach Absetzen des Medikaments zu nehmen.

Amnesie

Benzodiazepine können auch im therapeutischen Dosisbereich eine anterograde Amnesie auslösen. Eine Amnesie wird zumeist einige Stunden nach der Einnahme beobachtet. Um das Risiko zu vermindern sollten Patienten darauf achten, dass sie nach Einnahme des Medikaments 7-8 Stunden ununterbrochen schlafen können (siehe Abschnitt 4.8).

Psychiatrische und paradoxe Reaktionen

Paradoxe Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnideen, Zornanfälle, Albträume, verstärkte Muskelverkrampfungen, Halluzinationen, Psychosen, unangepasstes Verhalten, Demaskierung von Depressionen mit suizidalen Stimmungen und andere unerwünschte Wirkungen auf das Verhalten, sind unter Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen beschrieben worden. Beim Auftreten solcher Symptome soll die Einnahme beendet werden. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten paradoxer Reaktionen ist bei älteren Patienten und Kindern größer (siehe Abschnitt 4.8).

Missbrauch von Benzodiazepinen ist bekannt. Der Patient sollte Praxiten daher keinesfalls an Dritte weitergeben.

Hinweis

Praxiten 15 mg–Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Praxiten 15 mg–Tabletten daher nicht einnehmen.

Risiko bei gleichzeitiger Einnahme mit Opioiden:

Die gleichzeitige Einnahme von Praxiten 15 mg–Tabletten und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken muss die gleichzeitige Verschreibung sedativer Medikamente wie Benzodiazepine oder verwandter Arzneimittel, wie Praxiten 15 mg–Tabletten, mit Opioiden Patienten vorbehalten bleiben, für die alternative Behandlungsmöglichkeiten nicht möglich sind.

Wenn die Entscheidung getroffen wird, Praxiten 15 mg–Tabletten gleichzeitig mit Opioiden zu verschreiben, muss die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer muss so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosisempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten müssen engmaschig hinsichtlich Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Betreuer (wenn möglich) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wird Praxiten zusammen mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln (z. B. Barbiturate, Antipsychotika (Neuroleptika), Sedativa/Hypnotika, Anxiolytika, Antidepressiva, narkotische Analgetika, Schlafmittel, sedierende Antihistaminika, Anästhetika, Antikonvulsiva) angewendet, kann es zu gegenseitiger Verstärkung der Wirkung kommen; dies gilt insbesondere auch für gleichzeitigen Alkoholgenuss, der aus diesem Grund zu vermeiden ist.

Bei Einnahme narkotischer Analgetika kann eine Steigerung der Euphorie zum Auftreten einer psychischen Abhängigkeit beitragen. Ältere Patienten bedürfen besonderer Überwachung.

Benzodiazepine in Kombination mit 4-Hydroxybutansäure (Natriumoxybat) können eine Atemdepression verstärken.

Die Anwendung von Theophyllin oder Aminophyllin kann die sedierende Wirkung von Benzodiazepinen, einschließlich Oxazepam, verringern.

Die gleichzeitige Anwendung von Analgetika vom Opiattyp kann durch Verstärkung der euphorisierenden Wirkung die Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit fördern.

Oxazepam kann die Verträglichkeit anderer Beruhigungsmittel herabsetzen. Diese sollten daher entweder abgesetzt oder nur in niedriger Dosierung in Gegenwart von Oxazepam verabreicht werden.

Oxazepam hat keinen Einfluss auf die Aktivität des oxidativen Stoffwechselsystems (Cytochrom P450 System). Wechselwirkungen auf Grund enzyminduzierender Wirkungen (z.B. mit Cimetidin) sind daher nicht zu erwarten.

Opioide:
Die gleichzeitige Einnahme von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandten Arzneimitteln, wie Praxiten 15 mg–Tabletten mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung müssen begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Praxiten darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patientinnen sind darauf hinzuweisen, dass sie unverzüglich Rücksprache mit ihrem Arzt halten sollen, wenn sie eine Schwangerschaft planen oder vermuten, um die Behandlung mit Praxiten zu beenden.

Proben von menschlichem Nabelschnurblut weisen darauf hin, dass Benzodiazepine und deren glucuronidierte Metabolite plazentagängig sind (siehe Abschnitt 5.2). Auf das Risiko kongenitaler Missbildungen im Zusammenhang mit der Einnahme therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen während der ersten Schwangerschaftsmonate wurde in verschiedenen Studien hingewiesen (z.B. ein erhöhtes Risiko zur Bildung einer Lippenspalte oder Lippen-Gaumenspalte). Das Missbildungsrisiko scheint jedoch gering zu sein.

Kinder von Müttern, die einige Wochen lang vor der Geburt Benzodiazepine eingenommen haben, können postpartal Entzugssymptome entwickeln. Hypoaktivität, Hypotonie, Hypothermie, Atemdepression, Apnoe, Trinkschwäche und eine Beeinträchtigung der Anpassungsfähigkeit der Körperwärme an kalte Umgebungstemperaturen wurde bei Neugeborenen berichtet, deren Mütter Benzodiazepine gegen Ende der Schwangerschaft oder während der Geburt erhielten. Weiters kann beim Neugeborenen eine physische Abhängigkeit und somit ein postnatales Entzugssyndrom auftreten (siehe Abschnitt 5.2).

Stillzeit

Oxazepam wurde in Muttermilch nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Neugeborenen stillender Mütter, die Benzodiazepine nahmen, traten Sedierung und Unfähigkeit zu saugen auf.

Es darf während der Einnahme von Praxiten nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es gibt keine Daten für Praxiten zur Beeinflussung der Fertilität beim Menschen. Studien an Mäusen haben eine Verminderung der Paarungsbereitschaft gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Praxiten hat großen Einfluss (Sedierung, Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit, beeinträchtigte Muskelfunktion) auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Ungenügende Schlafdauer erhöht die Wahrscheinlichkeit einer verringerten Aufmerksamkeit.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten ganz, zumindest jedoch während der ersten Tage der Behandlung unterbleiben. Die Entscheidung trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind häufig dosisabhängig unterschiedlich stark ausgeprägt und treten vor allem in den ersten Tagen der Behandlung auf. Sie können durch sorgfältige individuelle Einstellung der Tagesdosen vermindert oder vermieden werden. Die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen ist bei älteren Patienten größer. Wegen der möglichen muskelerschlaffenden Wirkung ist Vorsicht (Sturzgefahr) geboten.

Die aufgelisteten Nebenwirkungen sind als Eigenschaft der Substanzklasse der Benzodiazepine zu betrachten und werden in folgenden CIOMS-Häufigkeitskategorien angegeben:

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Nicht bekannt: Thrombozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, Hautreaktionen.

Endokrine Erkrankungen
Nicht bekannt: SIADH (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion), Hyponatriämie

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Depression, Demaskierung einer Depression
Gelegentlich: Libidoveränderung, Impotenz, Abschwächung des Orgasmus
Nicht bekannt: Enthemmung, Euphorie, Selbsttötungsgedanken/-versuch

Die Einnahme von Oxazepam kann (auch unter therapeutischen Dosen) zur Entwicklung einer physischen Abhängigkeit führen; ein Abbrechen der Therapie kann Entzugserscheinungen

(z.B. Reboundphänomene) hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4.). Ebenso kann es zu einer psychischen Abhängigkeit kommen.

Missbrauch von Benzodiazepinen ist bekannt.

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Sedierung, Schläfrigkeit
Häufig: Ataxie, Konfusion, Benommenheit
Nicht bekannt: Benzodiazepinwirkungen auf das ZNS sind dosisabhängig, wobei ausgeprägtere ZNS-Depressionen bei der Einnahme höherer Dosen auftreten können;

Extrapyramidale Symptome, Tremor, Vertigo, Dysarthrie / undeutliches Sprechen, Kopfschmerz, Konvulsionen/Krampfanfälle; Amnesie, Koma.

Bei abruptem Behandlungsabbruch von Oxazepam können *Absetzerscheinungen* (z. B. Rebound-Phänomene) bzw. *Entzugssymptome* auftreten. Diese können sich in Schlafstörungen, vermehrten Träumen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Angst, Ruhelosigkeit, Schwitzen, Zittern, Spannungszuständen, Depression, unwillkürliche Bewegungen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitverlust, gesteigertes Hörempfinden, abdominale Krämpfe, Unruhe, Palpitation, Tachykardie, Verwirrtheit, Dysphorie, Derealisation, Depersonalisierung, Schwindel, Hyperreflexie, Verlust des Kurzzeitgedächtnisses, Wahrnehmungsstörungen, Hyperthermie, Taubheit/Parästhesien in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Reizbarkeit, Panikattacken, Halluzinationen, Entzugsdelir oder epileptische Anfälle (epileptische Anfälle können eher bei Patienten mit epileptischen Erkrankungen auftreten, oder bei Personen die Arzneimittel einnehmen welche die Reizschwelle für Krämpfe senken (z.B. Antidepressiva) äußern.

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Sehstörungen (einschließlich Diplopie und verschwommenes Sehen).

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Atemdepression
Nicht bekannt: Apnoe, Verschlechterung einer Schlafapnoe, (das Ausmaß einer Atemdepression nach Anwendung von Benzodiazepinen ist dosisabhängig, wobei schwerere Atemdepressionen nach hoher Dosierung auftreten können); Verschlechterung einer obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich: Nausea, Konstipation

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: Ikterus, erhöhte Bilirubinwerte, Anstieg der Lebertransaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase

Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Hautausschlag
Nicht bekannt: Alopezie

Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Muskelschwäche

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häfig: Müdigkeit
Häufig: Asthenie
Sehr selten: Paradoxe Reaktionen, einschließlich Ängstlichkeit, Agitiertheit, Erregbarkeit, Feindseligkeit, Aggression, Wut, Schlafstörungen/Schlaflosigkeit, sexuelle Erregung oder Halluzinationen, können insbesondere bei älteren Patienten auftreten.
Nicht bekannt: Hypothermie

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung
Wie auch bei anderen Benzodiazepinen ist eine Überdosierung von Oxazepam im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich, es sei denn, es wurde zusammen mit anderen ZNS-wirksamen Substanzen - einschließlich Alkohol - eingenommen.

Symptome
Überdosierung von Benzodiazepinen äußert sich gewöhnlich durch zentralnervöse Dämpfung unterschiedlicher Schweregrade von Benommenheit bis hin zu komatösen Zuständen. Symptome leichter Überdosierung können z. B. Benommenheit, Verwirrtheit, Lethargie sein. In schwerwiegenderen Fällen kann es zu Sprechstörungen, Ataxie, paradoxen Reaktionen, Nachlassen der Muskelspannung und Blutdruckabfall kommen. In Fällen hochgradiger Intoxikation kann es zu ZNS-, Atem- und Kreislauf-Depression und selten zu Koma, u.U. mit Todesfolge kommen.

Therapiemaßnahmen
In leichten Fällen sollten die Patienten unter Überwachung der Atem- und Kreislauffunktion ausschlafen. Das Auslösen von Erbrechen wird nicht empfohlen. Die Verabreichung von Aktivkohle kann die weitere Resorption reduzieren. Eine Magenspülung wird nicht routinemäßig empfohlen, sie kann aber in schweren Fällen von Nutzen sein. In schweren Fällen können die Stabilisierung der Kreislauffunktion und eine intensivierte Überwachung notwendig sein. Aufgrund der hohen Plasma-Eiweiß-Bindung und des großen

Verteilungsvolumens von Oxazepam sind eine forcierte Dialyse oder Hämodialyse bei der Behandlung einer Überdosierung von geringem Nutzen.

Bei Hypotonie oder Schock sind bei Bedarf Volumensubstitution oder Plasmaexpander sowie Sympathomimetika (nicht vom Noradrenalin-Typ) zu verabreichen. Bei Erregungszuständen kann eine initiale Behandlung mit z.B. Haloperidol begonnen werden.

Der Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil kann bei stationären Patienten als zusätzliche (nicht aber als alternative) Therapiemaßnahme verabreicht werden. Die Überwachung von Atem- und Kreislauffunktion soll dabei weiterhin fortgesetzt werden. Dabei ist - insbesondere nach längerer Oxazepam-Behandlung bzw. Überdosierung mit zyklischen Antidepressiva - das mögliche Auftreten von Krampfanfällen zu beachten.

Flumazenil ist nicht indiziert bei Patienten mit Epilepsie, die mit Benzodiazepinen behandelt wurden. Die Antagonisierung der Benzodiazepine kann bei diesen Patienten Krampfanfälle auslösen.

Bei Auftreten von Exzitation sollen keine Barbiturate eingesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytika, Benzodiazepin-Derivate

ATC-Code: N05BA04

Oxazepam ist eine psychotrop wirkende Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepine mit angst-, spannungs- und erregungsdämpfenden Eigenschaften sowie sedierenden und hypnotischen Effekten. Überdies wirkt Oxazepam in höherer Dosierung muskelrelaxierend und antikonvulsiv.

Oxazepam bindet an den Benzodiazepin-Rezeptor des GABAergen Transmittersystems. Nach Bindung an den Benzodiazepin-Rezeptor verstärkt Oxazepam die hemmende Wirkung der GABAergen Übertragung. Die kontinuierliche Anwendung von Benzodiazepinen führt zu kompensatorischen Veränderungen im ZNS. $GABA_A$ Rezeptoren können durch Anpassung der $GABA_A$ Rezeptoren selbst, durch intrazelluläre Mechanismen oder durch Änderungen im Neurotransmittersystem weniger responsiv werden. Möglicherweise wirken mehrere adaptive Mechanismen gemeinsam.

Es wurde ein altersabhängiger Anstieg der Intensität und Häufigkeit von ZNS Toxizität, besonders in höheren Dosierungen, beobachtet. Daher sollte die Initialdosis von Oxazepam bei älteren Personen vermindert werden (siehe Abschnitt 4.2). Die gesteigerte ZNS Toxizität bei Älteren scheint ein Resultat aus der Kombination von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Faktoren zu sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Oxazepam nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Es gibt keinen ausgeprägten First-pass-Effekt.

Bei oraler Gabe wird der maximale Plasmaspiegel nach 2 bis 3 Stunden erreicht. Die Pharmakokinetik von Oxazepam verhält sich im therapeutischen Bereich proportional zur Dosis und verändert sich im Laufe der Zeit nicht. Bei klinisch relevanter Dosierung ist Oxazepam zu 95 bis 98% an Plasmaproteine gebunden.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Oxazepam, beträgt zwischen 0,4 und 2,3 l/kg Körpergewicht. Bei Niereninsuffizienz- und Hämodialyse-Patienten erhöht sich das Verteilungsvolumen auf 5,8 beziehungsweise 3,4 l/kg.

Biotransformation

Oxazepam ist ein Arzneimittel mit geringer Clearance. In der Leber wird Oxazepam rasch (40% in 6h) durch Konjugation der 3-Hydroxy-Gruppe in inaktive Glucuronid-Metabolite (Hauptmetabolit: Oxazepam-O-Glucuronid) umgewandelt.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit wurde interindividuell und methodenabhängig schwankend zwischen 6 und 25 h angegeben.

Sie war bei weiblichen Probanden länger (Durchschnitt 9,7 h) als bei männlichen Probanden (Durchschnitt 7,8 h). Der Plasmaverlauf ist biexponentiell.

Die Gesamtclearance von Oxazepam bei Männern (1,15 ml/min/kg) erwies sich als signifikant höher als jene bei Frauen (0,82 ml/min/kg).

Oxazepam wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Nach oraler Verabreichung werden innerhalb von 48h ungefähr 70% der Dosis als Glucuronid in den Urin ausgeschieden. Die Glucuronidverbindung macht mindestens 95% der im Harn ausgeschiedenen Produkte aus. Weniger als 10 % des gesamten Oxazepam wurden in den Faeces nachgewiesen.

Oxazepam wird kaum hydroxyliert und unterliegt keiner N-Desalkylierung durch Enzyme des Cytochrom-P450-Systems. Auch bei mehrfacher Verabreichung an Probanden wurde keine Wirkstoffakkumulation beobachtet.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Alter hat keinen klinisch signifikanten Effekt auf die Oxazepamkinetik.

Die Eliminationshalbwertszeit war in einigen Studien bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren signifikant erhöht. Die Gesamtclearance blieb jedoch unverändert. Bei Patienten über 80 Jahren ist die Glucuronidierung von Oxazepam vermindert.

Leberfunktionsstörungen

Im Gegensatz zu anderen Benzodiazepinen verändern sich die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oxazepam bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Einschränkung der

Leberfunktion (akute virale Hepatitis, Zirrhose) nicht in signifikantem Ausmaß. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Leberkoma und dekompensierte Zirrhose) ist die Clearance bei oraler Verabreichung signifikant herabgesetzt, während gleichzeitig die Eliminationshalbwertszeit und das Verteilungsvolumen ansteigen.

Die Eliminationshalbwertszeit (16,7 h) war signifikant länger als bei der Kontrollgruppe (5,8 h). Die durchschnittliche scheinbare Clearance (0,55ml/min/kg), der Anteil an unkonjugiertem Oxazepam (15,4%) und die Clearance von unkonjugiertem Oxazepam (4,1 ml/min/kg) unterschieden sich signifikant von den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe (1,19 ml/min/kg, 4,6% bzw. 25,4 ml/min/kg). Aus diesen Ergebnissen lässt sich eine eingeschränkte Glucuronidierung und Elimination von Oxazepam, bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung, ableiten.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Nierenfunktionsstörungen – einschließlich chronischer Niereninsuffizienz und Nierenversagen - bleiben die metabolische Clearance von Oxazepam und die Plasmaspiegel des nicht proteingebundenen Oxazepam im Normbereich. Die inaktiven Glucuronid-Metaboliten akkumulieren jedoch aufgrund verlängerter Eliminationshalbwertszeiten. Weiters nimmt die fäkale Elimination mit dem Grad der Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu.

In einer Studie an Hämodialysepatienten mit Nierenversagen wurde zwar eine verminderte Clearance des nicht gebundenen Oxazepams beobachtet, die Gesamt-Clearance von Oxazepam war jedoch ähnlich, wie jene gesunder Kontrollen. Oxazepam ist nahezu nicht dialysierbar.

Plazentagängigkeit

Oxazepam und Oxazepam-Glucuronide sind plazentagängig. Der Foetus inaktiviert Oxazepam ebenfalls durch Glucuronidierung, aufgrund des unreifen Konjugationssystems jedoch in geringerem Ausmaß. In späteren Phasen der Schwangerschaft konnten 70 bis 100 % der maternalen Konzentrationen im Plasma des Foetus nachgewiesen werden. Die Eliminationshalbwertszeit beim Neugeborenen beträgt etwa 22 Stunden, nach einigen Tagen erfolgt die Verstoffwechslung fast ebenso rasch wie beim Erwachsenen.

Übergang in die Muttermilch

Die Konzentration in der Muttermilch beträgt rund 10 % der mütterlichen Plasmaspiegel. Bei einer maximalen Trinkmenge von 1 l/Tag nimmt der Säugling maximal 1/1000 der absoluten mütterlichen Gesamtdosis in Form von freiem Oxazepam und des Oxazepamglucuronids auf. Unter Berücksichtigung der altersabhängigen Trinkmenge kann davon ausgegangen werden, dass ein Säugling nicht mehr als 1/100 (auf mg/kg KG bezogen) der Erwachsenendosis aufnimmt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Karzinogenität

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten wurde Oxazepam über das Futter verabreicht. Bei männlichen Ratten traten nach Verabreichung der 30-fachen maximalen humantherapeutischen Dosis gutartige follikuläre Schilddrüsentumore, Leydig-Zell-Tumoren und Prostataadenome auf.

Bei einer früheren Studie an Ratten und Mäusen traten nach 9-monatiger Verabreichung der 35- bis 100-fachen humantherapeutischen Dosis Adenome der Leber auf. In einer unabhängigen Analyse der mikroskopischen Präparate dieser Studie wurden einige in der Maus aufgetretene Lebertumore als Karzinome klassifiziert.

Zurzeit gibt es keine Anzeichen, dass Oxazepam in der klinischen Anwendung mit Tumoren in Verbindung zu bringen ist.

Mutagenität

Studien zur Mutagenität ergaben widersprüchliche Resultate (mutagen im Ames Test mit Salmonella typhimurium, nicht mutagen im Salmonella/microsome-Test).

Beeinträchtigung der Fertilität

Weibliche Ratten, deren Futter 0,05% oder 0,75% Oxazepam enthielt, zeigen eine signifikant verminderte Häufigkeit der Paarungsbereitschaft.

Oxazepam passiert die Plazenta. Im Nabelschnurblut wurde eine annähernd gleiche Konzentration wie im maternalen Blut gemessen.

Oxazepam zeigte bei Untersuchungen an Ratte, Kaninchen und Maus keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften. Es gibt Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen von benzodiazepinexponierten Muttertieren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactosemonohydrat

Maisstärke

Magnesiumstearat

Lösliche Stärke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind zu 20, 50 und 250 Stück in Blisterpackungen (PVC/Alu) abgepackt. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Austria GmbH, 1110 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

13465

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Mai 1967

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Januar 2016

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten gemäß § 10 Absatz 4 Psychotropenverordnung.