

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Diazepam STADA® 10 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 10 mg Diazepam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 94,5 mg Lactose-Monohydrat und 0,339612 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Tablette

Blaue, runde, flache Tablette mit einseitiger Bruchkerbe und der Prägung „F 10“ auf der Oberseite und „STADA“ auf der Unterseite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen. Der Einsatz von Diazepam STADA® als Schlafmittel ist nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig Diazepam-Wirkungen am Tage erwünscht sind.
- Zur Prämedikation vor chirurgischen oder diagnostischen Eingriffen/postoperative Medikation.
- Zur Behandlung von Zuständen mit erhöhtem Muskeltonus.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung und die Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, das Indikationsgebiet und die Schwere der Erkrankung angepasst werden. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering und die Therapiedauer so kurz wie möglich zu halten.

Dosierung

Behandlungsbedürftige Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände

Ambulante Therapie

In der Regel sollte die Behandlung bei Erwachsenen und Jugendlichen über 14 Jahren mit 5 mg Diazepam in 1–2 Einzelgaben (z.B. morgens und/oder abends) begonnen werden. Können bei dieser Dosierung die gewünschten Wirkungen nicht erzielt werden, so kann die Dosis auf bis 10 mg Diazepam/Tag, verteilt auf 1–2 Einzelgaben, gesteigert werden. Der Schwerpunkt der Behandlung ist auf den Abend zu verlegen.

Höhere Dosierungen sind nur in seltenen Fällen notwendig (z.B. psychiatrische und neurologische Erkrankungen) und sollten in der Regel nur stationär verabreicht werden.

Stationäre Therapie

Bei schweren Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen kann die Dosis schrittweise auf 3- bis 6-mal täglich 10 mg Diazepam (entsprechend 30–60 mg Diazepam) gesteigert werden.

Behandlungen von Zuständen mit erhöhtem Muskeltonus

Zur Anfangsbehandlung erhalten Erwachsene und Jugendliche 2- bis 4-mal täglich 5 mg Diazepam (entsprechend 10–20 mg Diazepam) pro Tag. Zur Fortsetzung der Behandlung werden 1- bis 2-mal täglich 5 mg Diazepam (entsprechend 5–10 mg Diazepam) pro Tag eingenommen.

Prämedikation für diagnostische oder chirurgische Eingriffe in Anästhesiologie und Chirurgie/postoperative Medikation

Am Vorabend der Operation: Erwachsene erhalten 10–20 mg Diazepam.

Nach der Operation: Erwachsene erhalten 5–10 mg Diazepam, ggf. ist Wiederholung möglich.

Besondere Dosierungshinweise

Ältere oder geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atemstörungen sowie eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sowie Kinder über 3 Jahre und Jugendliche bis 14 Jahre erhalten in der Regel die Hälfte der oben angegebenen Tagesdosierung, d.h. anfangs 2,5 mg bis maximal 5 mg Diazepam pro Tag.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden tagsüber, unabhängig von den Mahlzeiten, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Die Tabletten sind teilbar.

Abends sollte die Einnahme ca. ½ Stunde vor dem Schlafengehen und nicht auf vollen Magen erfolgen, da sonst mit verzögertem Wirkungseintritt und – abhängig von der Schlafdauer – mit verstärkten Nachwirkungen am nächsten Morgen gerechnet werden muss.

Bei akuten Krankheitsbildern ist die Anwendung von Diazepam STADA® auf Einzelgaben oder wenige Tage zu beschränken. Bei chronischen Krankheitsbildern richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf.

Nach zweiwöchiger täglicher Einnahme sollte vom Arzt durch eine schrittweise Verringerung der Dosis geklärt werden, ob eine weitere Behandlung mit Diazepam STADA® angezeigt ist. Jedoch sollte die Behandlungsdauer 4 Wochen nicht überschreiten. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.

Bei längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) sollte beim Absetzen von Diazepam STADA® die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Vorbereitung von chirurgischen und diagnostischen Eingriffen sowie zur Behandlung von Zuständen mit erhöhtem Muskeltonus wird Diazepam im Allgemeinen kurzfristiger angewendet.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,

- Abhängigkeitsanamnese,
- akute Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- sowie Psychopharmaka-Intoxikation (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium),
- Myasthenia gravis,
- schwere Ateminsuffizienz,
- Schlafapnoe-Syndrom,
- schwere Leberinsuffizienz,
- Neugeborene und Säuglinge bis zum Alter von 6 Monaten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diazepam STADA® darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- zerebellaren und spinalen Ataxien.

Nicht alle Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände oder Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder durch eine gezielte Therapie der Grundkrankheit beeinflusst werden.

Zu Beginn der Therapie sollte die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrolliert werden, um eventuelle relative Überdosierungen aufgrund von Akkumulation möglichst schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für ältere und geschwächte Patienten, Kinder und Jugendliche sowie für Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Ateminsuffizienz sowie eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion. Weiterhin sollten den Patienten unter Berücksichtigung der spezifischen Lebenssituation (z.B. Berufstätigkeit) genaue Verhaltensanweisungen für den Alltag gegeben werden.

Bei längerer Anwendung werden Kontrollen des Blutbildes und der Leberfunktion empfohlen.

Diazepam STADA® sollte nicht gleichzeitig mit Alkohol und/oder Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das zentrale Nervensystem eingenommen werden. Die gleichzeitige Einnahme kann die Wirkungen von Diazepam verstärken und möglicherweise zu tiefer Sedierung und klinisch relevanter Herz-Kreislauf- und/oder Atemdepression führen (siehe Abschnitt 4.5)

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Diazepam STADA® und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Diazepam STADA® zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Diazepam STADA® zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression

sion und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme von Benzodiazepinen über weinige Wochen kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

Abhängigkeitsentwicklung

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-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, treten bei plötzlichem Abbruch der Behandlung Entzugssymptome auf (siehe unten).

Absetzerscheinungen/Entzugssymptome

Insbesondere beim Beenden einer längeren Behandlung kann es zu Entzugssymptomen kommen. Diese können sich in Schlafstörungen, vermehrtem Träumen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Schwitzen, Zittern, Stimmungswechsel, Verwirrtheit und Reizbarkeit 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 plötzlichen Beenden einer kürzeren Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Diazepam STADA® führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und Unruhe möglich.

Da das Risiko von Entzugs- bzw. Absetzphänomenen nach plötzlichem Beenden der Therapie höher ist, wird empfohlen, die Behandlung durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht überschreiten. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Es ist angebracht, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren und ihm die allmähliche Verringerung der Dosis genau zu erklären. Darüber hinaus ist es wichtig, dass dem Patienten die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewusst ist, wo-

durch die Angst vor solchen Symptomen – falls sie beim Absetzen des Medikaments auftreten sollten – verringert werden kann.

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.

Psychische und „paradoxe“ Reaktionen

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

Nach ambulanter Anwendung zu diagnostischen Zwecken sollte der Patient erst nach einer Stunde und nur in Begleitung nach Hause entlassen werden. Weiterhin ist der Patient anzuweisen, keinen Alkohol einzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Neugeborene und Säuglinge bis zum Alter von 6 Monaten sind von der Behandlung mit Diazepam auszuschließen.

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

Risikopatienten

Benzodiazepine werden nicht zur primären Behandlung von Psychosen empfohlen.

Benzodiazepine sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewendet werden. Unter Umständen kann die depressive Symptomatik verstärkt werden, wenn keine geeignete Behandlung der Grunderkrankung mit Antidepressiva erfolgt (Suizidgefahr).

Bei älteren und geschwächten Patienten sowie Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion ist – wie allgemein üblich – Vorsicht geboten und gegebenenfalls die Dosierung zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

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

Eine niedrigere Dosis wird auch für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz auf Grund des Risikos einer Atemdepression empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen dürfen nicht mit Benzodiazepinen behandelt werden, da bei ihnen die Gefahr einer Enzephalopathie besteht (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Abhängigkeit von Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das zentrale Nervensystem einschließlich Alkohol sollten,

außer bei akuten Entzugsreaktionen, nicht mit Diazepam STADA® behandelt werden.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Diazepam STADA® nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Der oxidative Abbau von Diazepam zu N-Desmethyldiazepam, 3-Hydroxydiazepam (Temazepam) und Oxazepam wird durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C19 und CYP3A katalysiert. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass die Hydroxylierung hauptsächlich durch CYP3A vermittelt wird, während an der N-Desmethylierung durch beide Isoenzyme, CYP3A und CYP2C19 beteiligt sind. Diese *In-vitro*-Beobachtungen wurden durch Befunde aus *In-vivo*-Studien mit Probanden bestätigt.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel mit Wirkstoffen, die ebenfalls Substrate von CYP3A und/oder CYP2C19 sind, können daher die Pharmakokinetik von Diazepam verändern. So können bekannte CYP3A- oder CYP2C19-Inhibitoren wie Cimetidin, Omeprazol, Disulfiram, Ketoconazol, Fluvoxamin und Fluoxetin sowie HIV-Protease-Hemmer zu vertiefter und verlängerter Sedierung führen.

Phenobarbital und Phenytoin können den Metabolismus von Diazepam beschleunigen.

Bei Rauchern kann die Ausscheidung von Diazepam beschleunigt werden.

In seltenen Fällen kann durch Diazepam der Metabolismus von Phenytoin gehemmt und dessen Wirkung verstärkt werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Diazepam STADA® mit folgenden Arzneimitteln kann es zu gegenseitiger Verstärkung der sedierenden, respiratorischen und hämodynamischen Wirkungen kommen:

- Sedativa, Hypnotika, Narkoanalgetika, Anästhetika,
- Neuroleptika,
- Antiepileptika,
- Anxiolytika,
- sedierende Antihistaminika,
- Antidepressiva, Lithium-Präparate.

Dies gilt insbesondere auch für gleichzeitigen Alkoholgenuß, durch den die Wirkungen von Diazepam in nicht voraussehbarer Weise verändert und verstärkt werden können. Alkohol ist deshalb bei einer Behandlung mit Diazepam STADA® zu meiden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Diazepam STADA® mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der

gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Kombination mit Narkoanalgetika kann außerdem zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu beschleunigter Abhängigkeitsentwicklung führen.

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

Theophyllin hebt in niedriger Dosierung die durch Diazepam bewirkte Sedierung auf.

Diazepam kann die Wirkung von Levodopa hemmen.

Aufgrund der langsamen Elimination von Diazepam muss auch nach Beenden der Behandlung mit Diazepam noch mit möglichen Wechselwirkungen gerechnet werden.

Bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln stehen, wie z.B. zentral wirksamen Antihypertonika, Beta-blockern, Antikoagulanzen, herzwirksamen Glykosiden, sind Art und Umfang von Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar. Der behandelnde Arzt sollte vor Gabe von Diazepam STADA® abklären, ob entsprechende Dauerbehandlungen bestehen. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung des Präparates, insbesondere zu Beginn der Behandlung, besondere Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Diazepam liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Diazepam STADA® darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Falls Diazepam STADA® einer Patientin im gebärfähigen Alter verschrieben wird, sollte diese 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.

Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft über längere Zeit Benzodiazepine erhalten haben, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Diese Kinder zeigen Entzugssymptome in der Postnatalphase. Wenn aus zwingenden Gründen Diazepam STADA® in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie Atem-

insuffizienz, Hypothermie, herabgesetzter Muskeltonus, Hypotonie und Trinkschwäche (Floppy Infant Syndrom) zu erwarten.

Stillzeit

Diazepam und seine Stoffwechselprodukte gehen in die Muttermilch über. Die Milch-Plasma-Ratio zeigt dabei starke individuelle Unterschiede. Da Diazepam vom Neugeborenen wesentlich langsamer metabolisiert wird als von Kindern oder Erwachsenen, sollte unter einer Diazepam STADA®-Therapie nicht gestillt werden. Bei zwingender Indikation ist abzustellen.

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 bzw. im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten ganz, zumindest jedoch während der ersten Tage der Behandlung unterbleiben. Die Entscheidung trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Diazepam STADA® sind häufig – abhängig von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten und der eingenommenen Dosis – unterschiedlich stark ausgeprägt und treten vor allem zu Beginn der Behandlung auf. Sie können durch sorgfältige und individuelle Einstellung der Tagesdosis oft vermindert oder vermieden werden bzw. verringern sich im Laufe der Therapie.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Appetitzunahme.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Verwirrtheit.
Gelegentlich: Niedergeschlagenheit (Depression), Änderungen des sexuellen Bedürfnisses (Zu- oder Abnahme der Libido). Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Diazepam demaskiert werden (siehe Abschnitt 4.4).
Nicht bekannt: Emotionale Dämpfung, Konzentrationsstörungen, verringerte Aufmerksamkeit. Beim Auftreten von Halluzinationen sowie „paradoxen“ Reaktionen, wie Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitation), Nervosität, Feindseligkeit, Angstzustände, Schlafstörungen, Alpträume und lebhaftere Träume (siehe Abschnitt 4.4) sollte die Behandlung mit Diazepam STADA® beendet werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Unerwünscht starke Tagesse-dierung sowie Müdigkeit (Schläfrigkeit, Mat-tigkeit, Benommenheit, verlängerte Reak-tionszeit), Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Ataxie.

Eine anterograde Amnesie kann bei einer Behandlung mit Benzodiazepinen in thera-peutischen Dosierungen auftreten. Das Ri-siko des Auftretens dieser Nebenwirkung steigt mit höheren Dosierungen. Amnesti-sche Wirkungen können mit unangemesse-nem Verhalten verbunden sein (siehe Ab-schnitt 4.4).

Am Morgen nach der abendlichen Einnah-me können Überhangseffekte (Konzentra-tionsstörung, Restmüdigkeit) die Reaktions-fähigkeit beeinträchtigen.

Nicht bekannt: Tremor. In hoher Dosierung und bei längerer Anwendung von Diazepam können reversible Störungen wie verlang-samtes oder undeutliches Sprechen auftre-ten.

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: In hoher Dosierung und bei längerer Anwendung von Diazepam können reversible Störungen wie Sehstörungen (Di-plopie, verschwommenes Sehen, Nystag-mus) auftreten.

Erkrankungen des Ohrs und des Laby-rinths

Nicht bekannt: Vertigo.

Herzkrankungen

Gelegentlich: Bradykardie.
Nicht bekannt: Arrhythmie, Herzversagen einschließlich Herzstillstand.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Blutdruckabfall.
Nicht bekannt: Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums

Gelegentlich: Glottisspasmen, Atemdepres-sion einschließlich Atemstillstand.
Die atemdepressive Wirkung kann bei Atemwegsobstruktion und bei vorbestehen-den Hirnschädigungen verstärkt in Erschei-nung treten oder wenn andere atemdepres-siv wirkende Medikamente gleichzeitig an-gewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Magen-Darm-Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwer-den, Verstopfung, Durchfall), Mundtrocken-heit.
Nicht bekannt: vermehrter Speichelfluss.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Gelbsucht.

Erkrankungen der Haut und des Unter-hautzellgewebes

Gelegentlich: allergische Hautreaktionen (Pruritus, Urtikaria, Flush).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Muskelschwäche.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnverhaltung.
Nicht bekannt: Inkontinenz.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Störungen der Regelblutung bei Frauen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Brustschmerzen.

Nicht bekannt: Sturzgefahr.

Bei längerer oder wiederholter Anwendung von Diazepam kann es zur Toleranzentwicklung kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Untersuchungen

Nicht bekannt: Erhöhte Werte für Transaminasen und für die alkalische Phosphatase.

Diazepam besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Bereits bei täglicher Anwendung über wenige Wochen besteht die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Beenden der Therapie mit Diazepam können Absetzerscheinungen (z.B. Rebound-Phänomene) bzw. Entzugssymptome auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Bei der Therapie mit Benzodiazepinen ist allgemein zu beachten, dass sich eine Entzugssymptomatik einstellen kann, wenn der Patient auf ein Benzodiazepin mit einer deutlich kürzeren Eliminationshalbwertszeit wechselt (siehe auch Abschnitt 5.2).

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 Mehrfach-Intoxikation durch mögliche Einnahme mehrerer Arzneimittel, beispielsweise in suizidaler Absicht, einbezogen werden. Die Symptome einer Überdosierung treten verstärkt unter dem Einfluss von Alkohol und anderen zentral dämpfenden Mitteln auf.

Symptome einer Intoxikation
Benzodiazepine verursachen häufig Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung von Diazepam STADA® ist bei alleiniger Einnahme des Arzneimittels im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich, sie kann jedoch zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie, Kreislauf- und Atemdepression sowie in seltenen Fällen zu Koma führen. Falls Koma auftritt, dauert dieses nur wenige Stunden; es kann aber auch, besonders bei älteren Patienten, ausgedehnter und periodisch sein. Die atemdepressive Wirkung von Benzodiazepinen verstärkt bestehende respiratorische Störungen bei Patienten mit Atemwegserkrankung.

Therapie einer Intoxikation

Die Vitalparameter des Patienten sind zu überwachen und unterstützende Maßnahmen entsprechend dem klinischen Bild des Patienten sind zu ergreifen. Insbesondere kann eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer und zentralnervöser Wirkungen erforderlich werden.

Hämodialyse oder Peritonealdialyse wurden bislang in der Literatur nicht beschrieben. Es ist anzunehmen, dass forcierte Diurese und Dialysemaßnahmen aufgrund der hohen Eiweißbindung und des großen Verteilungsvolumens bei reinen Diazepam-Vergiftungen wenig wirksam sind.

Eine weitere Resorption ist durch geeignete Maßnahmen wie z.B. die Gabe von Aktivkohle innerhalb der ersten 1–2 Stunden zu verhindern. Bei schläfrigen Patienten, die mit Aktivkohle behandelt werden, ist es unbedingt notwendig, die Atemwege frei zu halten. Im Falle einer Mehrfachintoxikation kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Dies wird jedoch nicht als eine Routinemaßnahme empfohlen.

Bei schwerer ZNS-Depression ist die Anwendung des Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil in Betracht zu ziehen, die jedoch nur unter engmaschiger Kontrolle des Patienten erfolgen sollte. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ca. 1 Stunde müssen die Patienten, nachdem die Wirkung von Flumazenil abgeklungen ist, unter Beobachtung bleiben. Flumazenil ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die Anfallschwelle herabsetzen (z.B. trizyklische Antidepressiva), kontraindiziert. Zu weiteren Hinweisen zur korrekten Anwendung beachten Sie bitte die Fachinformation von Flumazenil.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytika, Benzodiazepin-Derivate
ATC-Code: N05BA01

Diazepam ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepine mit ausgeprägten spannungs-, erregungs- und angstdämpfenden Eigenschaften sowie sedierenden und hypnotischen Effekten. Darüber hinaus zeigt Diazepam in höheren Dosen den Muskeltonus dämpfende und antikonvulsive Wirkungen.

Diazepam bindet an spezifische Rezeptoren im Zentralnervensystem sowie in einzelnen peripheren Organen. Die Benzodiazepinrezeptoren im Zentralnervensystem stehen in enger funktioneller Verbindung mit den Rezeptoren des GABA-ergen Transmittersystems. Nach Bindung an den Benzodiazepinrezeptor verstärkt Diazepam die hemmende Wirkung der GABA-ergen Übertragung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Diazepam zeigen eine große interindividuelle Variabilität.

Resorption

Nach der Einnahme wird Diazepam rasch und vollständig aus dem gastrointestinalen Trakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 30–90 Minuten erreicht.

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe liegt nach Literaturangaben im Allgemeinen bei 75–80%; sie kann – in Abhängigkeit von der galenischen Zusammensetzung – auch höher sein.

Verteilung

Diazepam und seine Metaboliten sind weitgehend an Plasmaproteine gebunden (Diazepam zu 98%). Diazepam und seine Metaboliten passieren die Blut-Hirn- und Plazentaschranke und werden darüber hinaus in der Muttermilch gefunden (in Konzentrationen von ca. 1/10 der Konzentration im mütterlichen Blutplasma). Das Verteilungsvolumen im *Steady State* beträgt 0,8–1,0 l/kg, die Verteilungshalbwertszeit bis zu 3 Stunden.

Biotransformation

Diazepam wird hauptsächlich zu pharmakologisch aktiven Metaboliten wie N-Desmethyl Diazepam, Temazepam und Oxazepam abgebaut.

Der oxidative Abbau von Diazepam wird durch die CYP3A- und CYP2C19-Isoenzyme katalysiert.

Oxazepam und Temazepam werden nachfolgend an Glucuronsäure konjugiert.

Elimination

Die Abnahme der Diazepam-Plasmakonzentration verläuft biphasisch, mit einer initialen raschen und ausgeprägten Verteilungsphase gefolgt von einer verzögerten Eliminationsphase (Halbwertszeit bis zu 48 Stunden). Die Eliminationshalbwertszeit des aktiven Metaboliten N-Desmethyl Diazepam beträgt bis zu 100 Stunden. Diazepam und seine Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden, überwiegend in konjugierter Form. Die Clearance von Diazepam beträgt 20–30 ml/min.

Pharmakokinetik in speziellen Bevölkerungsgruppen

Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Neugeborenen, älteren Patienten und bei Patienten mit Lebererkrankung möglicherweise verlängert. Bei Patienten mit Nierenversagen ist die Diazepam-Halbwertszeit unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität

Das kanzerogene Potenzial von Diazepam wurde bei verschiedenen Nagetier-Spezies untersucht. Bei männlichen Mäusen trat eine erhöhte Inzidenz für Leberzellkarzinome auf. Bei weiblichen Mäusen, Ratten, Hamstern oder Wüstenrennmäusen wurde hingegen keine signifikante Zunahme der Tumorzinzenz beobachtet.

Mutagenität

Eine Reihe von Studien ergab eine schwache Evidenz für ein mutagenes Potenzial von Diazepam bei hohen Konzentrationen, die jedoch weit über der beim Menschen angewendeten therapeutischen Dosierung lagen.

Reproduktionstoxizität

Reproduktionsstudien bei Ratten zeigten eine Abnahme der Zahl der Schwangerschaften und der Zahl der überlebenden Neugeborenen nach oraler Verabreichung von 100 mg Diazepam/kg/Tag vor und während der Paarung und während der Gestation und Laktation.

Teratogenität

Ein teratogener Befund ergab sich sowohl bei Mäusen nach Diazepam-Dosen von 45–50 mg/kg, 100 mg/kg und 140 mg/kg/Tag, als auch bei Hamstern nach 280 mg/kg. Demgegenüber zeigte sich bei Ratten nach Verabreichung von 80 und 300 mg/kg/Tag und bei Kaninchen nach 20 und 50 mg/kg/Tag keine Teratogenität.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Glycerol 85%, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Indigocarmin (E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumblisterpackung
Originalpackung mit 10 und 50 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

Mitvertrieb

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

515.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. März 1979

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
25. Februar 2004

10. Stand der Information

August 2018

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 und Schlafstörungen 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-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. 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.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin