

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Stesolid 5 mg Rektaltuben
Stesolid 10 mg Rektaltuben

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Stesolid 5 mg Rektaltuben

Jede Rektaltube enthält 5 mg Diazepam.

Stesolid 10 mg Rektaltuben

Jede Rektaltube enthält 10 mg Diazepam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Benzoesäure, 122,5 mg Natriumbenzoat (E211) und 37,5 mg Benzylalkohol pro Rektaltube.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Rektallösung.

Klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung in Rektaltuben.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epileptische Anfälle und Fieberkrämpfe; bei Muskelkrämpfen verursacht durch Tetanus; zur Prämedikation vor kleineren chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriffen, zur initialen Behandlung von akuten schweren Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen und immer dann, wenn eine intravenöse Injektion nicht möglich oder unerwünscht ist, ein rascher Wirkungseintritt aber erforderlich ist.

Stesolid Rektaltuben können insbesondere zur sofortigen Behandlung von Krämpfen bei Kindern (ab 1 Jahr und 10 kg Körpergewicht) angewandt werden.

Benzodiazepine sollten nur angewendet werden, wenn die Erkrankung schwer ist, den Patienten stark behindert oder einen extremen Leidensdruck verursacht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich grundsätzlich nach dem Alter und Gewicht sowie der individuellen Reaktionslage des Patienten. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering und die Therapiedauer so kurz wie möglich zu halten.

Der Schwerpunkt der Behandlung ist auf den Abend zu legen. Eine Einzeldosis sollte nicht mehr als 10 mg betragen. Höhere Dosierungen sind nur in seltenen Fällen notwendig und sollten in der Regel stationär verabreicht werden.

Zur rektalen Anwendung.

Kinder unter 10 kg Körpergewicht, unter 1 Jahr:

Für eine Dosisempfehlung bei pädiatrischen Patienten liegen nur unzureichende Daten vor. Die Anwendung ist daher nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder mit 10–15 kg Körpergewicht, ab dem 1. bis zum 3. Lebensjahr:

Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg Diazepam = 1 Rektaltube Stesolid 5 mg.

Bei Bedarf (z. B. Fortbestehen oder Wiederauftreten des Krampfanfalles) können weitere 5 mg Diazepam verabreicht werden. Die Tubenspitze bei der Applikation an Kinder unter 3 Jahren nur bis zur Hälfte = Rillmarkierung einführen.

Ältere (über 65 Jahre) oder geschwächte Erwachsene:

Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg Diazepam = 1 Rektaltube Stesolid 5 mg.

Bei Bedarf (z. B. Fortbestehen oder Wiederauftreten des Krampfanfalles) können weitere 5 mg Diazepam verabreicht werden.

Anwendung bei Leber - oder Nierenfunktionsstörungen, eingeschränkter Lungenfunktion und kardialer Insuffizienz:

Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg Diazepam = 1 Rektaltube Stesolid 5 mg. Bei Bedarf (z. B. Fortbestehen oder Wiederauftreten des Krampfanfalles) können weitere 5 mg Diazepam = 1 Rektaltube Stesolid 5 mg verabreicht werden.

Für Kinder über 15 kg Körpergewicht und Erwachsene stehen Stesolid Rektaltuben mit 10 mg Diazepam zur Verfügung.

Kinder und Jugendliche über 15 kg Körpergewicht, ab dem 3. Lebensjahr:

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg Diazepam = 1 Rektaltube Stesolid 10 mg.

Bei Bedarf (z. B. Fortbestehen oder Wiederauftreten des Krampfanfalles) können weitere 10 mg Diazepam verabreicht werden.

Erwachsene (über 18 Jahre):

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg–20 mg Diazepam = 1–2 Rektaltuben Stesolid 10 mg.

Bei Bedarf (z. B. Fortbestehen oder Wiederauftreten des Krampfanfalles) können weitere 10 mg Diazepam verabreicht werden.

Die Behandlung kann alle 12 Stunden wiederholt werden. Im Fall von initial höheren Dosen oder wiederholter Verabreichung soll die Atmung des Patienten kontrolliert werden. Lassen sich die Krämpfe nicht beseitigen, so sind weitere antikonvulsive Maßnahmen zu ergreifen.

4.3 Gegenanzeigen

Stesolid Rektaltuben dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine, Benzylalkohol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- Schwerer Atemfunktionsstörung, wegen möglicher Atemdepression
- Schlafapnoe-Syndrom
- Schwerer chronischer Hyperkapnie
- Schwerer Leberfunktionsstörung, wegen möglicher Entwicklung einer Enzephalopathie
- Akuter Alkoholvergiftung oder Vergiftung mit anderen, auf das zentrale Nervensystem dämpfend wirkenden Stoffen
- Schweren Schockzuständen
- Koma
- Kindern bis zum ersten Lebensjahr

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Toleranzentwicklung

Bei wiederholter Anwendung innerhalb weniger Wochen kann es zu einer Reduktion der Wirkung von Diazepam kommen.

Gleichzeitige Anwendung von Alkohol und zentral dämpfenden Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Diazepam mit Alkohol und/oder zentral dämpfenden Arzneimitteln ist zu vermeiden, da in diesen Fällen die klinischen Wirkungen von Diazepam verstärkt werden können, einschließlich möglicher tiefer Sedierung und klinisch relevanter respiratorischer und/oder kardiovaskulärer Depression (siehe Abschnitt 4.5).

Risiko bei der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Diazepam und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Diazepam nur Patienten vorbehalten, für die alternative Behandlungsmöglichkeiten nicht in Frage kommen. Falls entschieden wird, Diazepam gleichzeitig mit Opioiden zu verschreiben, ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu beobachten. Insofern wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Betreuer zu informieren, sich dieser Symptome bewusst zu sein (siehe Abschnitt 4.5).

Anamnestisch bekannter Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch

Diazepam soll nur unter äußerster Vorsicht bei Patienten mit einer Alkohol- oder Drogenabhängigkeitsanamnese angewandt werden.

Abhängigkeit

Die Behandlung mit Diazepam kann zu psychischer oder körperlicher Abhängigkeit führen. Das Risiko steigt mit der Dosis und der Behandlungsdauer; ebenso ist es bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch sowie bei Patienten mit ausgeprägten Persönlichkeitsstörungen erhöht. Eine regelmäßige Kontrolle ist bei diesen Patienten erforderlich. Routinemäßige wiederholte Verordnungen sind zu vermeiden und die Behandlung sollte schrittweise abgesetzt werden.

Mögliche Entzugssymptome

Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, starke Angst- und Spannungszustände, Unruhe, Verwirrung und Reizbarkeit.

In schweren Fällen sind folgende Entzugssymptome möglich: Derealisation, Depersonalisierung, Taubheit und Prickeln der Extremitäten, Licht-, Geräusch- und Berührungsempfindlichkeit, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Rebound-Insomnie und -Angst

Vorübergehend können die Symptome, die zur Behandlung mit einem Benzodiazepin führten, beim Beenden der Behandlung in verstärkter Form wiederkehren. Als Begleitreaktionen sind Stimmungsschwankungen, Angstzustände oder Schlafstörungen und Unruhe möglich. Da das Risiko von Entzugs- bzw. Rebound-Erscheinungen nach plötzlichem Beenden der Therapie höher ist, wird empfohlen, die Dosierung schrittweise zu reduzieren.

Das plötzliche Absetzen einer Diazepam-Behandlung kann bei Epilepsie-Patienten oder Patienten mit sonstiger Anfallsanamnese zu Krampfanfällen oder Status epilepticus führen. Krampfanfälle nach plötzlichem Absetzen kommen auch bei Personen mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch vor. Das Absetzen sollte schrittweise erfolgen, um das Risiko von Entzugssymptomen zu minimieren.

Behandlungsdauer

Die Dauer der Behandlung sollte, je nach Indikation, so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2). Der Patient muss spätestens nach 4 Wochen und auch anschließend regelmäßig untersucht werden, um die Notwendigkeit für eine Fortsetzung der Behandlung abzuschätzen, insbesondere, wenn der Patient symptomfrei ist. In der Regel darf die Behandlung einschließlich des Ausschleichvorgangs nicht länger als 8 - 12 Wochen dauern. Eine Verlängerung über diese Dauer hinaus sollte nicht ohne erneute Bewertung der Situation stattfinden.

Es kann sinnvoll sein, den Patienten gleich zu Anfang darüber zu informieren, dass die Behandlung von begrenzter Dauer sein wird, und ihm genau zu erläutern, wie die Dosis schrittweise verringert wird. Darüber hinaus ist es wichtig, dass der Patient weiß, dass Rebound-Erscheinungen möglich sind und somit nicht beunruhigt ist, falls solche Symptome beim Absetzen des Arzneimittels auftreten. Es gibt Hinweise, dass bei Benzodiazepinen mit kurzer Wirkungsdauer Entzugssymptome schon innerhalb des Dosierungsintervalls auftreten können; dies ist insbesondere bei hoher Dosierung der Fall.

Wenn Benzodiazepine mit langer Wirkungsdauer angewendet werden, ist es wichtig, vor einem Wechsel zu einem kurz wirksamen Benzodiazepin zu warnen, da Entzugssymptome auftreten können.

Amnesie

Eine anterograde Amnesie wird insbesondere bei hohen Dosierungen beobachtet, kann aber bei Benzodiazepinen auch innerhalb des normalen Dosisbereichs auftreten. Der Zustand tritt meistens einige Stunden nach Anwendung des Arzneimittels auf; daher sollten die Patienten für 7–8 Stunden ununterbrochenen Schlaf sorgen, um Risiken zu minimieren (siehe auch Abschnitt 4.8). Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten einhergehen.

Psychiatrische und ungewöhnliche (paradoxe) Reaktionen

Reaktionen wie Rastlosigkeit, Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Selbsttäuschung, Raserei, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, auffälliges Benehmen oder andere Verhaltensauffälligkeiten können bei der Einnahme von Benzodiazepinen auftreten. Die Anwendung von Diazepam muss beim Auftreten einer dieser Reaktionen abgebrochen werden. Paradoxe Reaktionen treten bei Kindern und bei älteren Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit auf.

Besondere Patientengruppen

Benzodiazepine sollten nur nach sorgfältigster Indikationsstellung an Kinder verabreicht werden; die Behandlungsdauer ist auf ein Minimum zu beschränken. Sicherheit und Wirksamkeit von Diazepam wurden bei pädiatrischen Patienten unter 6 Monaten bisher nicht nachgewiesen. Bei Kindern im ersten Lebensjahr darf Stesolid nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere und geschwächte Patienten sollten eine verminderte Dosis erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung besteht bei älteren Personen ein Risiko für Stürze und daraus folgende Hüftfrakturen.

Eine niedrigere Dosis wird wegen des Risikos einer Atemdepression auch für Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz empfohlen.

Benzodiazepinen sind nicht indiziert zur Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, da sie bei diesen Patienten eine Enzephalopathie auslösen können. Für Patienten mit chronischer Lebererkrankung kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Bei der Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz sind die üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. Bei Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit von Diazepam nicht in klinisch relevantem Ausmaß verändert und eine Dosisanpassung daher in der Regel nicht erforderlich.

Benzodiazepine werden zur Erstbehandlung von Psychosen nicht empfohlen.

Benzodiazepine sollten nicht in Monotherapie zur Behandlung einer Depression oder einer Angststörung bei Depression angewendet werden (bei den betroffenen Patienten kann dies Suizidgedanken auslösen).

Suizidgefährdete Personen sollten wegen des Risikos einer Überdosierung keinen Zugriff auf größere Mengen Diazepam haben.

Eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen darf nur bei zwingender Indikation erfolgen. Die Behandlungsdauer muss auf ein Minimum beschränkt bleiben. Bei Kindern im ersten Lebensjahr darf Stesolid nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Auch beim Engwinkelglaukom soll Diazepam nur mit Vorsicht angewendet werden.

Wie bei anderen Benzodiazepinen soll besondere Vorsicht bei der Verschreibung von Diazepam bei Patienten mit psychischen Erkrankungen wie z. B. Persönlichkeitsstörungen, Phobien, Psychosen Zwangsvorstellungen, Angstzuständen und Depressionen geübt werden. Die Enthemmung unter Benzodiazepineinfluss kann bei depressiven Patienten oder bei Patienten mit Selbst- und Fremd-aggression einen Suizid beschleunigen.

Bei längerdauernder, häufig wiederholter oder hochdosierter Anwendung wird eine Kontrolle des Blutbildes und der Leberfunktion empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Benzoesäure

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Benzoesäure pro Rektaltube. Benzoesäure kann lokale Reizungen hervorrufen.

Natriumbenzoat

Dieses Arzneimittel enthält 122,5 mg Natriumbenzoat pro Rektaltube. Natriumbenzoat kann lokale Reizungen hervorrufen.

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält 37,5 mg Benzylalkohol pro Rektaltube. Benzylalkohol kann leichte lokale Reizungen hervorrufen.

Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält 1g Propylenglycol pro Rektaltube.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Bei Anwendung von Diazepam zusammen mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln sind die pharmakologischen Eigenschaften der verwendeten Wirkstoffe sorgfältig zu beachten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die die Wirkung von Diazepam steigern können bzw. deren Wirkung von Diazepam gesteigert werden kann, z. B. Neuroleptika, Anxiolytika/Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Antikonvulsiva, sedierende Antihistaminika, Antipsychotika, Anästhetika für die Allgemeinanästhesie und analgetisch wirksame Narkotika. Bei gleichzeitiger Anwendung kann die sedierende Wirkung verstärkt werden und eine respiratorische und kardiovaskuläre Depression auftreten. Die gleichzeitige Anwendung von analgetisch wirksamen Narkotika kann eine psychische Abhängigkeit aufgrund der verstärkten euphorisierenden Wirkung fördern.

Bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol kann eine Verstärkung des sedativen Effekts auftreten. Daher ist eine gleichzeitige Aufnahme von Alkohol und Diazepam unbedingt zu vermeiden.

Diazepam wird über Cytochrom P450 Enzyme in der Leber metabolisiert, daher ist eine Interaktion im Sinne von gegenseitiger Wirkungsverstärkung oder -verminderung mit allen Arzneimitteln zu erwarten, die über denselben Stoffwechselweg abgebaut werden (z. B. Clozapin, Isoniazid, Disulfiram, Cimetidin, Omeprazol, orale Kontrazeptiva, Theophyllin, Azol-Antimycotika, Rifampizin).

Phenobarbital

Mechanismus: Additive zentrale Dämpfung.

Wirkung: Erhöhtes Risiko einer Sedierung und Atemdepression.

Clozapin

Mechanismus: Pharmakodynamische Synergie.

Wirkung: Schwere Hypotonie, Atemdepression, Bewusstlosigkeit und potenziell tödlicher Atem- und/oder Herzstillstand. Eine gemeinsame Anwendung wird daher nicht empfohlen und ist zu vermeiden.

Besondere Vorsicht bei gemeinsamer/gleichzeitiger Anwendung:

Opioide

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Diazepam erhöht aufgrund der dämpfenden Wirkung auf das ZNS das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Opioid-Analgetika kann eine Verstärkung von euphorischen Gefühlen auftreten, die eine Erhöhung der psychischen Abhängigkeit bewirkt.

Theophyllin

Mechanismus: Ein vermuteter Mechanismus ist die kompetitive Bindung von Theophyllin an Adenosinrezeptoren im Gehirn.

Wirkung: Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkungen von Diazepam, z. B. Verringerung der Sedierung und der psychomotorischen Wirkungen.

Muskelrelaxanzien (Suxamethonium, Tubocurarin)

Mechanismus: Möglicherweise pharmakodynamischer Antagonismus.

Wirkung: Beeinflussung der Intensität der neuromuskulären Hemmung.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Diazepam wird vorwiegend zu den pharmakologisch wirksamen Metaboliten N-Desmethyldiazepam, Temazepam und Oxazepam metabolisiert. Der oxidative Metabolismus von Diazepam wird durch die Isoenzyme CYP3A4 und CYP2C19 vermittelt. Oxazepam und Temazepam werden weiter metabolisiert durch Konjugation an Glucuronsäure. Inhibitoren von CYP3A4 und/oder CYP2C19 führen zu erhöhten Diazepam-Konzentrationen, während enzyminduzierende Arzneimittel wie Rifampicin, Hypericum perforatum und bestimmte Antiepileptika die Plasmaspiegel von Diazepam deutlich verringern können.

Enzyminduktoren:

Corticosteroide

Mechanismus: Bei Daueranwendung von Corticosteroiden kann der Metabolismus von Diazepam aufgrund einer Induktion des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 oder von Enzymen, die für die Glucuronidierung verantwortlich sind, beschleunigt ablaufen.

Wirkung: Verringerte Wirkungen von Diazepam.

Enzyminhibitoren

Cimetidin

Mechanismus: Cimetidin hemmt den hepatischen Metabolismus von Diazepam und verringert damit dessen Clearance und verlängert seine Halbwertszeit. In einer Studie, bei der 300 mg Cimetidin viermal täglich über 2 Wochen gegeben wurde, nahm der kombinierte Plasmaspiegel von Diazepam und seinem aktiven Metaboliten Desmethyldiazepam um 57 % zu; Reaktionszeiten und andere motorische und intellektuelle Tests blieben jedoch unbeeinflusst.

Wirkungen: Gesteigerte Wirkung von Diazepam und erhöhtes Risiko für Schläfrigkeit. Eine Verringerung der Diazepam-Dosis kann erforderlich sein.

Omeprazol

Mechanismus: Omeprazol hemmt den CYP2C19-Stoffwechselweg für Diazepam. Omeprazol verlängert die Eliminationshalbwertszeit von Diazepam und erhöht die Plasmakonzentrationen (AUC) von Diazepam um ca. 30–120 %. Diese Wirkung wird bei Personen mit extensivem CYP2C19-Metabolismus beobachtet, jedoch nicht bei den sog. langsamen Metabolisierern. Die Clearance von Diazepam wird verlangsamt.

Wirkungen: Gesteigerte Wirkung von Diazepam. Eine Verringerung der Diazepam-Dosis kann erforderlich sein.

Esomeprazol

Mechanismus: Esomeprazol hemmt den CYP2C19-Stoffwechselweg für Diazepam. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Esomeprazol ist die Halbwertszeit von Diazepam verlängert und die Plasmakonzentrationen (AUC) nehmen um ca. 80 % zu.

Wirkung: Gesteigerte Wirkung von Diazepam. Eine Verringerung der Diazepam-Dosis kann erforderlich sein.

Isoniazid

Mechanismus: Isoniazid hemmt den CYP2C19- und CYP3A4-Stoffwechselweg für Diazepam. Die gemeinsame Anwendung mit Isoniazid (2 x 90 mg/d über 3 Tage) führte zu einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit von Diazepam und einer um 35 % erhöhten Plasmakonzentration (AUC) von Diazepam.

Wirkung: Gesteigerte Wirkung von Diazepam.

Itraconazol

Mechanismus: Erhöhte Plasmakonzentration von Diazepam aufgrund der Hemmung des CYP3A4-Stoffwechselwegs. In einer Studie mit gesunden Probanden, die 200 mg Itraconazol täglich über 4 Tage erhielten, stieg die AUC nach einer oralen Einzeldosis von 5 mg Diazepam um ca. 15 % an. Anhand psychomotorischer Leistungstests wurde jedoch keine klinisch relevante Wechselwirkung festgestellt.

Wirkung: Möglicherweise gesteigerte Wirkung von Diazepam.

Fluoxetin

Mechanismus: Fluoxetin hemmt den Abbau von Diazepam über CYP2C19 und andere Stoffwechselwege; dadurch steigen die Plasmakonzentrationen von Diazepam und die Clearance nimmt ab.

Wirkung: Gesteigerte Wirkung von Diazepam. Die gleichzeitige Anwendung sollte engmaschig überwacht werden.

Disulfiram

Mechanismus: Verlangsamer Abbau mit verlängerter Halbwertszeit und erhöhter Plasmakonzentration von Diazepam. Die Elimination des N-Desmethylmetaboliten von Diazepam ist ebenfalls verzögert, so dass starke sedierende Wirkungen auftreten können.

Wirkung: Erhöhtes Risiko für zentrale Dämpfung, wie z. B. Sedierung.

Orale Kontrazeptiva

Mechanismus (Wirkung auf Diazepam): Hemmung des oxidativen Metabolismus von Diazepam.

Mechanismus (Wirkung auf orale Kontrazeptiva): Bei gemeinsamer Anwendung von Diazepam und oralen Kombinationskontrazeptiva können Zwischenblutungen auftreten. Der Mechanismus hierfür ist nicht bekannt.

Wirkung auf Diazepam: Gesteigerte Wirkung von Diazepam.

Wirkung auf orale Kontrazeptiva: Zwischenblutungen; ein Versagen der Kontrazeption wurde jedoch nicht beschrieben.

Grapefruitsaft

Mechanismus: Man nimmt an, dass Grapefruitsaft CYP3A4 hemmt und die Plasmakonzentrationen von Diazepam erhöht. Die C_{max} ist auf das 1,5-Fache, die AUC auf das 3,2-Fache erhöht.

Wirkung: Möglicherweise gesteigerte Wirkung von Diazepam.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

Enzyminduktoren:

Rifamycine (Rifampicin)

Mechanismus: Rifampicin ist ein potenter Induktor von CYP3A4 und steigert den hepatischen Metabolismus und die Clearance von Diazepam wesentlich. In einer Studie mit gesunden Probanden, die 600 mg oder 1,2 g Rifampicin täglich über 7 Tage erhielten, wurde die Clearance von Diazepam auf etwa das Vierfache erhöht. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Rifampicin nimmt der Diazepam-Spiegel erheblich ab.

Wirkung: Abgeschwächte Wirkung von Diazepam. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Diazepam ist zu vermeiden.

Carbamazepin

Mechanismus: Carbamazepin ist ein Induktor von CYP3A4 und verstärkt den hepatischen Metabolismus von Diazepam. Dies kann zu einer bis zu dreimal höheren Plasmaclearance und einer kürzeren Halbwertszeit von Diazepam führen.

Wirkung: Abgeschwächte Wirkung von Diazepam.

Phenytoin

Mechanismus (Wirkung auf Diazepam): Phenytoin ist ein Induktor von CYP3A4 und verstärkt den hepatischen Metabolismus von Diazepam.

Mechanismus (Wirkung auf Phenytoin): Der Metabolismus von Phenytoin kann durch Diazepam in unvorhersehbarer Weise verstärkt oder abgeschwächt oder gar nicht verändert werden.

Wirkung auf Diazepam: Abgeschwächte Wirkung von Diazepam.

Wirkung auf Phenytoin: Erhöhte oder verminderte Serumkonzentration von Phenytoin. Der Phenytoin-Spiegel sollte häufiger kontrolliert werden, wenn Diazepam eingeleitet bzw. abgesetzt wird.

Phenobarbital

Mechanismus: Phenobarbital ist ein Induktor von CYP3A4 und verstärkt den hepatischen Metabolismus von Diazepam.

Wirkung: Abgeschwächte Wirkung von Diazepam.

Inhibitoren:

Antivirale Wirkstoffe (Atazanavir, Ritonavir, Delavirdin, Efavirenz, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir)

Mechanismus: Antivirale Wirkstoffe können den CYP3A4-Stoffwechselweg für Diazepam hemmen.

Wirkung: Erhöhtes Risiko für Sedierung und respiratorische Depression. Eine gemeinsame Anwendung sollte daher vermieden werden.

Azole (Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol)

Mechanismus: Erhöhte Plasmakonzentrationen von Benzodiazepinen aufgrund einer Hemmung des CYP3A4- und/oder des CYP2C19-Stoffwechselweges.

Fluconazol: Die gemeinsame Verabreichung mit 400 mg Fluconazol am ersten Tag und 200 mg am zweiten Tag erhöhte die AUC einer oralen Einzeldosis von 5 mg Diazepam auf das 2,5-Fache und verlängerte die Halbwertszeit von 31 Stunden auf 73 Stunden.

Voriconazol: In einer Studie mit gesunden Probanden erhöhte Voriconazol (2 x 400 mg am ersten Tag, 2 x 200 mg am zweiten Tag) die AUC einer oralen Einzeldosis von 5 mg Diazepam auf das 2,2-Fache und verlängerte die Halbwertszeit von 31 Stunden auf 61 Stunden.

Wirkung: Erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen und Toxizität des Benzodiazepins. Eine gleichzeitige Anwendung sollte vermieden oder die Diazepam-Dosis verringert werden.

Fluvoxamin

Mechanismus: Fluvoxamin hemmt sowohl CYP3A4 als auch CYP2C19, dadurch wird der oxidative Metabolismus von Diazepam gehemmt. Die gleichzeitige Anwendung mit Fluvoxamin führt zu einer Verlängerung der Halbwertszeit und zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen (AUC) von Diazepam auf ca. 190 %.

Wirkung: Schläfrigkeit, verringerte psychomotorische Leistung und Gedächtnis. Es sollten stattdessen vorzugsweise Benzodiazepine, die über einen nichtoxidativen Stoffwechselweg metabolisiert werden, angewendet werden.

Sonstige Arzneimittel:

Cisaprid

Mechanismus: Beschleunigte Resorption von Diazepam.

Wirkung: vorübergehende Verstärkung der sedierenden Wirkungen von oral aufgenommenem Diazepam.

Levodopa

Mechanismus: Unbekannt.

Wirkung: In einigen wenigen Fällen wurde eine Abschwächung der Wirkung von Levodopa bei gleichzeitiger Anwendung mit Diazepam beschrieben.

Valproinsäure

Mechanismus: Valproat verdrängt Diazepam aus der Plasmaalbuminbindung und hemmt seinen Metabolismus.

Wirkung: Erhöhte Serumkonzentrationen von Diazepam.

Ketamin

Mechanismus: Aufgrund ähnlicher Oxidationsabläufe hemmt Diazepam den Metabolismus von Ketamin kompetitiv. Nach Prämedikation mit Diazepam ist die Halbwertszeit von Ketamin verlängert und die Wirkung infolgedessen verstärkt.

Wirkung: Verstärkte Sedierung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten unter hohen Dosen bei Ratten eine verringerte Trächtigkeitsrate und eine verringerte Anzahl überlebender Nachkommen. Daten zum Einfluss auf die Fertilität beim Menschen liegen nicht vor.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen, die schwanger werden möchten oder vermuten schwanger zu sein, sollte dringend angeraten werden, ihren Arzt aufzusuchen und die Behandlung beenden zu lassen.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Diazepam bei Schwangeren vor.

Wenn Diazepam aus zwingenden medizinischen Gründen während des letzten Schwangerschaftstrimenons oder in hohen Dosen um den Geburtstermin herum angewendet wird, sind infolge der pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs beim Neugeborenen Wirkungen wie Hypothermie, Hypotonie („Floppy-Infant-Syndrom“), unregelmäßiger Herzschlag, Trinkschwäche und mittelgradige Atemdepression zu erwarten.

Außerdem können Neugeborene von Müttern, die im letzten Stadium der Schwangerschaft regelmäßig Benzodiazepine eingenommen haben, eine körperliche Abhängigkeit entwickeln und es besteht nach der Geburt das Risiko für Entzugssymptome.

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

Diazepam sollte bei Schwangeren nur bei zwingender Indikation angewendet werden.

Die Rektallösung enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann in den kindlichen Kreislauf übertreten.

Die mögliche Toxizität für Frühgeborene sollte nach Verabreichung von Stesolid Rektaltuben vor oder während der Entbindung berücksichtigt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollen darauf hingewiesen werden, ihren Hausarzt zu kontaktieren falls eine Schwangerschaft geplant ist oder der Verdacht einer solchen besteht.

Stillzeit

Diazepam tritt in die Muttermilch über. In der Stillperiode ist die Muttermilch bis zu 4 Tage nach der Applikation zu verwerfen.

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

Stesolid Rektaltuben haben großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, die mit Stesolid Rektaltuben behandelt wurden, dürfen für mindestens 24 Stunden nach der letzten Anwendung weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Schläfrigkeit, Gefühlsverflachung, verringerte Aufmerksamkeit, Verwirrtheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Muskelschwäche, Ataxie oder Doppeltsehen kommen vorwiegend am Anfang der Behandlung vor; diese Wirkungen gehen jedoch bei wiederholter Anwendung meist zurück. Bei älteren Patienten können unter hohen Dosen Verwirrheitszustände auftreten. Ein erhöhtes Sturzrisiko verbunden mit Frakturen besteht bei älteren Patienten, die Benzodiazepine anwenden. Verstärkte Sekretion von Speichel und Bronchialsekret wurde insbesondere bei Kindern beobachtet.

Amnesie

Eine anterograde Amnesie kann unter therapeutischen Dosen auftreten; das Risiko steigt mit der Dosis. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten einhergehen (siehe Abschnitt 4.4).

Abhängigkeit

Die chronische Anwendung (auch in therapeutischen Dosen) kann zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen. Das Absetzen der Behandlung kann Entzugs- oder Rebound-Phänomene hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4). Missbrauch von Benzodiazepinen wurde beschrieben.

Die in der Tabelle angeführten häufig vorkommenden Nebenwirkungen erklären sich aus dem pharmakologischen Wirkprofil von Diazepam. Stesolid Rektaltuben sind für eine Soforttherapie in akuten Situationen entsprechend den Anwendungsgebieten vorgesehen.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe wurden die Nebenwirkungen nach abfallendem Schweregrad angegeben.

Schätzung der Häufigkeit:

- Sehr häufig: $\geq 1/10$
- Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
- Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
- Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
- Sehr selten: $< 1/10.000$
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Anaphylaxie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Verwirrtheit
	Selten	Psychiatrische und paradoxe Reaktionen wie Erregung, Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutausbrüche, Halluzinationen, Psychosen, Gedächtnisverlust, Alpträume, unangemessenes Verhalten und andere unerwünschte Verhaltensänderungen ^a , emotionale Verflachung, verringerte Aufmerksamkeit, Depression ^b
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schläfrigkeit
	Häufig	Ataxie, gestörte motorische Fähigkeiten, Tremor
	Gelegentlich	Anterograde Amnesie ^c , Konzentrationsschwierigkeiten, Gleichgewichtsstörungen, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, verwaschene Sprache
	Selten	Bewusstlosigkeit, Insomnie, Dysarthrie
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Reversible Sehstörungen: verschwommenes Sehen, Diplopie, Nystagmus
Herzerkrankungen	Selten	Bradykardie, Herzversagen bis hin zum Herzstillstand, Herzinsuffizienz (einschliesslich Herzstillstand)
Gefässerkrankungen	Selten	Hypotonie, Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Atemdepression
	Selten	Atemstillstand, verstärkte Bronchialsekretion
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö), verstärkte Speichelsekretion
	Selten	Mundtrockenheit, gesteigerter Appetit

Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Ikterus, veränderte Leberwerte (Erhöhung von ALT, AST, alkalischer Phosphatase)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Allergische Hautreaktionen (Juckreiz, Erythem, Hautausschlag)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Myasthenie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Harnverhaltung, Inkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Gynäkomastie, Impotenz, verstärkte oder verringerte Libido
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, Entzugssymptome (Angst, Panik, Palpitationen, Schwitzen, Tremor, gastrointestinale Störungen, Reizbarkeit, Aggression, gestörte Sinneswahrnehmung, Muskelkrämpfe, allgemeines Unwohlsein, Appetitlosigkeit, paranoide Psychose, Delirium und epileptische Anfälle) ^d
Untersuchungen	Sehr selten	Erhöhte Transaminasenwerte

^a Bekannt bei Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen. Diese Reaktionen können recht schwerwiegend sein; sie kommen gehäuft bei Kindern und älteren Menschen vor. Beim Auftreten derartiger Symptome sollte Diazepam abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

^b Vorbestehende Depressionen können unter Anwendung von Benzodiazepinen demaskiert werden.

^c Kann unter therapeutischer Dosierung auftreten; das Risiko steigt mit der Dosis. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten einhergehen (siehe Abschnitt 4.4).

^d Wahrscheinlichkeit und Schweregrad der Entzugssymptome hängen von der Behandlungsdauer, der Dosis und dem Grad der Abhängigkeit ab.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei jedem Fall einer Überdosierung ist zu eruieren, ob weitere Wirkstoffe involviert sind, zum Beispiel bei einem Suizidversuch. Symptome einer Überdosierung treten verstärkt bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol oder zentral dämpfenden Wirkstoffen auf.

Symptome

Eine Überdosierung kann sich in einer Verstärkung der therapeutischen Wirkungen zeigen. Die Dämpfung des zentralen Nervensystems zeigt sich in leichten Fällen als Sedierung, Muskelschwäche,

und tiefen Schlaf; in schweren Fällen kann es zu Ataxie, Hypotonie, Hypotension, Atemdepression, selten zu Areflexie bis zum Koma und sehr selten zum Tod kommen.

Behandlung

Die Behandlung erfolgt symptomatisch. Die Überwachung von Atmung, Pulsfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur sowie gegebenenfalls unterstützende Maßnahmen, um die kardiovaskuläre und respiratorische Funktion aufrechtzuerhalten, werden empfohlen.

Flumazenil ist für die Aufhebung der zentral dämpfenden Wirkung von Benzodiazepinen angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytika, Benzodiazepinderivate, Diazepam; ATC-Code: N05BA01

Diazepam ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der Benzodiazepin - Tranquillantien mit ausgeprägten spannungs-, erregungs- und angstdämpfenden Eigenschaften sowie sedierenden und hypnotischen Effekten. Darüber hinaus zeigt Diazepam muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften. Diese Wirkungen beruhen auf einer Verstärkung der Effekte von Gamma-Aminobuttersäure, einem wichtigen inhibitorischen Neurotransmitter im Gehirn.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach rektaler Applikation der Lösung wird Diazepam sehr rasch und nahezu vollständig aus dem Enddarm resorbiert. Der Wirkungseintritt nach rektaler Applikation erfolgt innerhalb weniger Minuten. Die Geschwindigkeit des Plasmaspiegelanstiegs nach rektaler Applikation der Lösung entspricht in etwa der einer intravenösen Gabe, jedoch liegen die maximalen Plasmakonzentrationen niedriger als nach i.v.-Gabe. Bei Erwachsenen werden nach rektaler Verabreichung von 10 mg Diazepam Lösung maximale Plasmaspiegel nach ca. 10 - 30 Minuten erreicht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Diazepam beträgt zwischen 95–99 %. Das Verteilungsvolumen beträgt altersabhängig zwischen 0,95–2 l/kg KG. Diazepam und seine Metaboliten penetrieren die Blut-Hirnschranke, die Plazentaschranke und treten auch in die Muttermilch über.

Biotransformation

Der Abbau von Diazepam erfolgt hauptsächlich in der Leber zu den ebenfalls pharmakologisch aktiven Metaboliten N-Desmethyldiazepam (Nordiazepam), Temazepam und Oxazepam.

Elimination

Diazepam weist eine biphasische Halbwertszeit auf. Auf eine schnelle Verteilungsphase folgt eine lange terminale Eliminationsphase von bis zu 48 Stunden. Die Halbwertszeiten der aktiven Metabolite liegen für N-Desmethyldiazepam bei 30–100 Stunden, für Temazepam bei 10–20 Stunden und für Oxazepam bei 5–15 Stunden.

Diazepam und seine Metaboliten werden überwiegend im Harn als Glukuronide ausgeschieden; nur 20 % der Metabolite lassen sich in den ersten 72 Stunden im Harn nachweisen.

Die Clearance von Diazepam beträgt ca. 20–30 ml/min.

Spezielle Patientengruppen

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich renal aber auch biliär. Sie ist sowohl vom Alter als auch von der Leber- und Nierenfunktion abhängig.

Ältere Patienten und Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei älteren Menschen ist die Ausscheidung um den Faktor 2 bis 4 verlangsamt, ebenso bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Lebererkrankungen (Leberzirrhose, Hepatitis) verlangsamt sich die Elimination um den Faktor 2.

Neugeborene

Bei Neugeborenen laufen Stoffwechsel und Elimination deutlich langsamer ab als bei Kindern und Erwachsenen.

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.

Chronische Toxizität

Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies ergaben keine Hinweise auf substanzbedingte Veränderungen.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

Mehrere Untersuchungen lieferten schwache Hinweise auf ein mutagenes Potential in hohen Konzentrationen, die jedoch weit oberhalb der therapeutischen Dosierung beim Menschen liegen. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Diazepam liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Bei der Maus kam es nach pränataler Diazepam-Exposition zu Ausbildung von Gaumenspalten. Beim Hamster zeigten sich nach sehr hohen pränatalen Diazepam-Gaben außer Gaumenspalten auch Exenzephalien und Extremitätenmißbildungen. Bei Ratte und Primaten war Diazepam nicht teratogen. Tierexperimentelle Studien haben Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen langzeit-exponierter Muttertiere ergeben. Bei Mäusen zeigten sich nach 1–6 wöchiger Behandlung mit Diazepam Anomalien der Spermienköpfe.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglykol
Ethanol
Natriumbenzoat (E211)
Benzylalkohol
Benzoessäure
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Eine kurzfristige Lagerung bei höheren Temperaturen ist allerdings unbedenklich.

In der Originalfolienverpackung aufbewahren und Folie erst kurz vor der Anwendung öffnen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 4 oder 5 Rektaltuben, einzeln in Folie eingeschweißt.

Jede Rektaltube enthält 2,5 ml Lösung.

Die Rektaltuben bestehen aus transparentem gelb eingefärbtem Polyäthylen niederer Dichte.

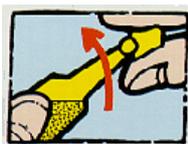
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Für einen geringeren Wirkstoffbedarf stehen Stesolid Rektaltuben mit 5 mg Diazepam zur Verfügung. Für einen höheren Wirkstoffbedarf stehen Stesolid Rektaltuben mit 10 mg Diazepam zur Verfügung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Hinweise zur Handhabung s. Zeichenerklärung:



1. Entfernen Sie bitte die Verschlusskappe der Rektaltube durch mehrmaliges Drehen.



2. Bringen Sie den Patienten in Bauchlage. Bei Seitenlagerung empfiehlt sich ein Stützkissen unter der Hüfte. Kleinkindern können Sie auch quer über Ihren Knien liegend halten.



3. Halten Sie die Tubenspitze schräg abwärts und führen Sie die Rektaltube wie ein Fieberthermometer in den After ein. Bei Kindern unter 3 Jahren wird die Tube nur zur Hälfte bis zur Rillmarkierung eingeführt.



4. Um das Entleeren der Rektaltube einwandfrei zu ermöglichen, muss die Tubenspitze immer schräg nach unten weisen.



5. Siehe Abbildung 4.



6. Durch kräftigen Druck zwischen Zeigefinger und Daumen wird die eingeführte Rektaltube entleert.



7. Ziehen Sie die Tube immer zusammengedrückt heraus, damit kein Rücksog stattfinden kann. Das Zusammenpressen der Gesäßbacken für einige Sekunden verhindert ein Auslaufen der Lösung.



8. Beachten Sie bitte, dass auch nach korrekter Anwendung etwas Flüssigkeit in der Tube verbleibt. Dies ist normal und wurde bei der Füllung der Rektaltuben berücksichtigt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Stesolid 5 mg – Rektaltuben: 1-18071

Stesolid 10 mg – Rektaltuben: 1-18072

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.01.1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.06.2014

10. STAND DER INFORMATION

04.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, Anordnung der wiederholten Abgabe verboten gemäß § 10 Absatz 4 Psychotropenverordnung