

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diazepam G.L. 5 mg-Rektaltuben
Diazepam G.L. 10 mg-Rektaltuben

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Diazepam G.L. 5 mg-Rektaltuben:
1 Rektaltube enthält 5 mg Diazepam in 2,5 ml Lösung.

Diazepam G.L. 10 mg-Rektaltuben:
1 Rektaltube enthält 10 mg Diazepam in 2,5 ml Lösung.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1.000 mg Propylenglycol (E 1250), 250 mg Ethanol (96%), 37,5 mg Benzylalkohol, 17,0 mg Benzoesäure (E 210) und 110 mg Natriumbenzoat in 2,5 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Rektallösung

Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung in Rektaltuben.
Die Lösung hat bei 20°C einen pH-Wert von 6,4 bis 7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Epileptische Anfälle und Fieberkrämpfe
- Muskelkrämpfe verursacht durch Tetanus
- Prämedikation vor kleineren chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriffen
- initiale Behandlung von akuten schweren Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen
- sowie in Fällen, in welchen eine intravenöse Injektion nicht möglich oder unerwünscht, ein rascher Wirkungseintritt aber erforderlich ist

Diazepam G.L. wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und bei Kindern ab einem Jahr und 10 kg KG.

Diazepam G.L. kann insbesondere zur sofortigen Behandlung von Krämpfen bei Kindern angewendet 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

Dosierung

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 soll nicht mehr als 10 mg betragen. Höhere Dosierungen sind nur in seltenen Fällen notwendig und sollen in der Regel stationär verabreicht werden.

Für Kinder bis 15 kg Körpergewicht stehen Diazepam G.L.-Rektaltuben mit 5 mg Diazepam, für Kinder über 15 kg Körpergewicht, Jugendliche und Erwachsene Diazepam G.L.-Rektaltuben mit 10 mg Diazepam zur Verfügung.

Kinder unter 10 kg Körpergewicht, unter 1 Jahr

Diazepam G.L. darf bei Kindern unter einem Jahr nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder unter 15 kg Körpergewicht, von 1 bis 3 Jahren

Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg Diazepam = 1 Diazepam G.L. 5 mg-Rektaltube.

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

Bei der Applikation an Kinder unter 3 Jahren darf die Spitze der Rektaltube nur bis zur Hälfte eingeführt werden.

Kinder über 15 kg Körpergewicht, ab 3 Jahren, und Jugendliche

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg Diazepam = 1 Diazepam G.L. 10 mg-Rektaltube.

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 bis 20 mg Diazepam = 1 bis 2 Diazepam G.L. 10 mg-Rektaltuben.

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

Ältere Patienten (über 65 Jahre) oder geschwächte Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg Diazepam = 1 Diazepam G.L. 5 mg-Rektaltube.

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

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz, eingeschränkter Lungenfunktion und kardialer Insuffizienz

Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg Diazepam = 1 Diazepam G.L. 5 mg-Rektaltube.

Bei Bedarf (z.B. Fortbestehen oder Wiederauftreten des Krampfanfalles) können weitere 5 mg Diazepam verabreicht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

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.

Art der Anwendung

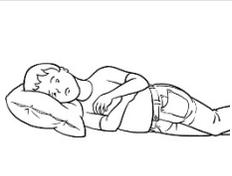
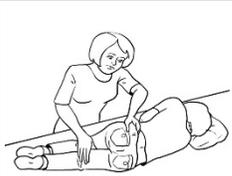
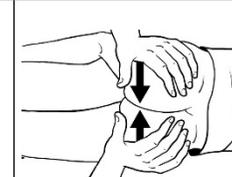
Rektale Anwendung.

Die Aluminiumbeutel der einzeln verpackten Tuben sollen erst kurz vor der Anwendung geöffnet werden.

Die Lösung wird rektal appliziert. Der Patient soll in Seitenlage sein.

Folienpackung aufreißen.

- Rektaltuben mit offener Kanüle: Die Verschlusskappe aufschrauben.
- Rektaltuben mit Durchstichkappe: Die Verschlusskappe aufschrauben und die Tubenmembran mit der Kappenspitze durchstoßen.
- Rektaltuben mit Flügelkappe: Die Verschlusskappe abdrehen.

 1	 2	 3	 4	 5
Patient seitlich hinlegen.	Das Knie des oben liegenden Beines anwinkeln und ein Stück nach vorne ziehen.	Patient entkleiden.	Pobacken leicht auseinander ziehen.	Tube vorsichtig einführen. Bei Kindern unter 3 Jahren nur bis zur Hälfte der Tubenspitze einführen!
 6	 7	 8	 9	
Tube langsam ganz zusammendrücken.	Tube zusammengedrückt herausziehen. Nicht loslassen, bis die Tube ganz herausgezogen ist.	Pobacken etwa 5 Sekunden zusammendrücken, damit die Flüssigkeit nicht wieder herausläuft.	Merken Sie sich den Zeitpunkt der Verabreichung. Sehen Sie regelmäßig nach dem Patienten.	

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- schwere Atemfunktionsstörung (wegen möglicher Atemdepression)
- Schlafapnoe-Syndrom
- schwere Leberfunktionsstörung (wegen möglicher Entwicklung einer Enzephalopathie)
- akute Alkoholvergiftung oder Vergiftung mit anderen auf das zentrale Nervensystem dämpfend wirkenden Stoffen
- schwere chronische Hyperkapnie
- schwere Schockzustände

- Koma
- Kinder 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).

Anamnestisch bekannter Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch

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

Abhängigkeit

Benzodiazepine können zu physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich eine Abhängigkeit entwickelt, steigt mit höherer Dosis, längerer Anwendungsdauer, bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese sowie bei Patienten mit ausgeprägten Persönlichkeitsstörungen. Eine regelmäßige Kontrolle ist bei diesen Patienten erforderlich. Routinemäßige wiederholte Verordnungen sind zu vermeiden und die Behandlung sollte schrittweise abgesetzt werden.

Risiko bei gleichzeitiger Einnahme von Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Diazepam G.L. mit Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken hat die gemeinsame Verordnung sedativer Arzneimittel wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Diazepam G.L. mit Opioiden nur bei solchen Patienten zu erfolgen, bei denen alternative Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Diazepam G.L. gleichzeitig mit Opioiden zu verschreiben, muss die niedrigste wirksame Dosis zum Einsatz kommen und die Dauer der Behandlung muss so kurz wie möglich gehalten werden.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Es wird diesbezüglich unbedingt empfohlen, die Patienten und ihr Pflegepersonal zu informieren, auf derartige Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

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 Berührungsüberempfindlichkeit, 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.

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. Da das Risiko von Entzugs- bzw. Rebound-Erscheinungen nach plötzlichem Beenden der Therapie höher ist, wird empfohlen, die Dosierung schrittweise zu reduzieren.

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 bis 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 bis 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 Anwendung von Benzodiazepinen auftreten.

Beim Auftreten einer dieser Reaktionen ist die Anwendung von Diazepam abzubrechen.

Paradoxe Reaktionen treten bei Kindern und älteren Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit auf.

Spezielle Patientengruppen

Ältere und geschwächte Patienten sollen 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.

Bei Patienten, die gleichzeitig Antihypertensiva einnehmen, ist eine mögliche additive blutdrucksenkende Wirkung zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Benzodiazepine 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.

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 Fremdaggression einen Suizid beschleunigen.

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.

Patienten mit Engwinkelglaukom: Wie aus präklinischen Studien hervorgeht, erhöht Diazepam möglicherweise den intraokularen Druck. Demnach ist Diazepam bei Patienten mit Engwinkelglaukom mit Vorsicht anzuwenden.

Kinder und Jugendliche

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

Allgemeines

Bei länger dauernder, häufig wiederholter oder hoch dosierter Anwendung wird eine Kontrolle des Blutbildes und der Leberfunktion empfohlen.

Dieses Arzneimittel enthält 1.000 mg **Propylenglycol (E 1520)** pro Rektaltube (2,5 ml Lösung). Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält 9,6 vol-% **Ethanol** (Alkohol), d.h. bis zu 250 mg pro Rektaltube (2,5 ml Lösung).

Dieses Arzneimittel enthält 37,5 mg **Benzylalkohol** pro Rektaltube (2,5 ml Lösung). Benzylalkohol darf nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden. Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol **Natrium** (23 mg) pro Rektaltube (2,5 ml Lösung), d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

Dieses Arzneimittel enthält 17,0 mg Benzoesäure (E 210) bzw. 110,0 mg Natriumbenzoat (E 211) pro Rektaltube (2,5 ml Lösung). Benzoesäure/Natriumbenzoat kann leichte Reizungen an Haut, Augen und Schleimhäuten hervorrufen. Bei Neugeborenen besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Gelbsucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gemeinsame Anwendung mit folgenden Arzneimitteln ist nicht zu empfehlen:

Alkohol

Eine Verstärkung des sedativen Effekts kann auftreten. Eine gleichzeitige Aufnahme von Alkohol und Diazepam ist unbedingt zu vermeiden.

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

Antivirale Wirkstoffe können den CYP3A4-Metabolismus für Diazepam hemmen. Eine gemeinsame Anwendung sollte vermieden werden, da ein erhöhtes Risiko für Sedierung und respiratorische Depression besteht.

Antimykotische Wirkstoffe (Azole)

Eine erhöhte Plasmakonzentration von Benzodiazepinen aufgrund einer Hemmung des CYP3A4-Stoffwechsels führt zu einem verstärkten Risiko für Nebenwirkungen und Toxizität von Benzodiazepinen. Eine gleichzeitige Anwendung sollte vermieden oder die Diazepam-Dosis verringert werden.

Fluvoxamin

Fluvoxamin hemmt CYP2C19, womit Diazepam unter anderem metabolisiert wird. Die gleichzeitige Anwendung führt zu einer Verlängerung der Halbwertszeit und soll vermieden werden. Es sollten stattdessen Benzodiazepine, die über einen nichtoxidativen Stoffwechselweg metabolisiert werden, angewendet werden.

Eine gemeinsame Anwendung mit folgenden Arzneimitteln sollte mit Vorsicht erfolgen:

Arzneimittel, die eine Sedierung bewirken (entweder als primäre Wirkung oder als Nebenwirkung)

Die gleichzeitige Anwendung von zentral dämpfenden Arzneimitteln (z.B. Neuroleptika, Antipsychotika, Anxiolytika, Sedativa, Antidepressiva, Hypnotika, Anästhetika für die Allgemeinanästhesie und analgetisch wirksame Narkotika wie zum Beispiel Opioide, Antiepileptika, sedative Antihistaminika) erhöht aufgrund der Verstärkung des zentral dämpfenden Effekts das Risiko einer Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosis und Dauer einer gemeinsamen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Opioid-Analgetika

Eine Verstärkung von euphorischen Gefühlen kann auftreten, die eine Erhöhung der psychischen Abhängigkeit bewirkt.

Arzneimittel, die den Blutdruck senken

Blutdrucksenkende Arzneimittel können bei gemeinsamer Anwendung mit Diazepam die hypotensive Wirkung verstärken. Dazu zählen: ACE-Hemmer, α_1 -Adrenozeptorantagonisten (z.B. Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin, Terazosin), Betablocker, Calciumkanalblocker, Clonidin, Methyldopa, Moxonidine und Diuretika (Thiazide wie z.B. Bendroflumethiazid, Schleifendiuretika wie z.B. Furosemid).

CYP 450-Substanzen

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-Antimykotika, Rifampicin, Phenytoin, Hypericum perforatum – Johanniskraut).

Clozapin

Das Risiko für einen kardiovaskulären Kollaps ist erhöht, Herz- oder Atemstillstand können die Folge sein.

Xanthin-haltige Substanzen

Aufgrund ihrer ZNS-stimulierenden Wirkung wird vermutet, dass Theophyllin, Aminophyllin und Coffein den sedierenden Effekt der Benzodiazepine antagonisieren.

Muskelrelaxanzien (Suxamethonium, Tubocurarin)

Benzodiazepine können bei gemeinsamer Verabreichung zu einer geringen Verlängerung der Wirkungsdauer und zu einer geringen Verstärkung der Wirksamkeit von Muskelrelaxanzien führen.

Cimetidin

Eine Verstärkung der Diazepam-Wirkung und damit ein erhöhtes Risiko für Schläfrigkeit ist möglich. Eine Verringerung der Diazepam-Dosis kann erforderlich sein.

Omeprazol und Esomeprazol

Die Diazepam-Wirkung kann gering erhöht sein und eine Verringerung der Diazepam-Dosis kann erforderlich sein.

Isoniazid

Die Diazepam-Wirkung wird bei gemeinsamer Anwendung gesteigert und verlängert.

Disulfiram

Durch verlangsamteten Abbau und verzögerte Elimination kann die Plasmakonzentration von Diazepam erhöht sein. Das Risiko für zentrale Dämpfung ist somit ebenfalls erhöht.

Orale Kontrazeptiva

Bei gemeinsamer Anwendung von Diazepam und oralen Kombinationskontrazeptiva können Zwischenblutungen auftreten. Der Mechanismus hierfür ist nicht bekannt. Ein Versagen der Kontrazeption wurde jedoch nicht beschrieben. Die Diazepam-Wirkung kann gering erhöht sein.

Rifampicin

Die Diazepam-Dosis muss bei gemeinsamer Verabreichung möglicherweise leicht erhöht werden, da Rifampicin den Metabolismus der Benzodiazepine leicht erhöht.

Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital

Bei Patienten, die diese Arzneimittel als Langzeittherapie einnehmen, kann der Benzodiazepin-Metabolismus gesteigert sein und dadurch eine Abschwächung der Diazepam-Wirkung auftreten. Der Phenytoin-Spiegel sollte häufiger kontrolliert werden, wenn Diazepam eingeleitet bzw. abgesetzt wird.

Levodopa

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

Valproinsäure

Valproinsäure hemmt den Metabolismus von Diazepam. Die gemeinsame Anwendung kann zu verstärkter Sedierung führen.

Baclofen

Eine Verstärkung des sedativen Effekts kann auftreten.

Natriumoxybat

Eine Verstärkung der Natriumoxybat-Wirkung kann auftreten.

Corticosteroide (oral)

Bei Daueranwendung kann die Wirkung von Diazepam verringert sein.

Ketamin

Nach Prämedikation mit Diazepam kann die Halbwertszeit von Ketamin verlängert und die Sedierung infolgedessen verstärkt sein,

Grapefruitsaft

Es wird angenommen, 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. Möglicherweise kommt es zu einer gesteigerten Wirkung von Diazepam.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aufgrund von Erfahrungen am Menschen besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Diazepam während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen auslösen kann. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Diazepam G.L. darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Diazepam aufgrund des klinischen Zustandes der Frau zwingend notwendig erscheint. Wenn Diazepam G.L. einer Frau im gebärfähigen Alter verschrieben wird, ist sie darüber aufzuklären, dass das Arzneimittel abzusetzen ist, wenn sie schwanger werden will oder vermutet, schwanger zu sein.

Bei der Anwendung von Diazepam im 3. Trimenon der Schwangerschaft oder während der Wehen muss beim Neugeborenen mit Hypothermie, geringem Muskeltonus, mäßiger Atemdepression, unregelmäßigem fötalen Herzschlag und Trinkschwäche ("Floppy-infant-Syndrom") gerechnet werden.

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.

Die Rektallösung enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann in den kindlichen Kreislauf übertreten (siehe Abschnitt 4.4).

Der Alkoholgehalt ist zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Die mögliche Toxizität für Frühgeborene ist nach Verabreichung von Diazepam G.L.-Rektaltuben vor oder während der Entbindung zu berücksichtigen.

Stillzeit

Diazepam wird in die Muttermilch ausgeschieden und zeigte Auswirkungen auf gestillte Neugeborene. Während der Stillzeit ist die Muttermilch bis zu 4 Tage nach der Applikation zu verwerfen.

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.

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

Diazepam hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, die mit Diazepam 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 Doppelsehen 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.

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).

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

Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Selten	Agranulozytose, Leukopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Sehr selten	Anaphylaxie
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Selten	Ovulationshemmung, Zyklusstörung
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Selten	Appetitsteigerung
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	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 , Schlafstörungen, Insomnie, Stimulation, Muskelverkrampfungen Emotionale Verflachung, verringerte Aufmerksamkeit, Depression ^b
<i>Erkrankungen des</i>	Sehr häufig	Schläfrigkeit

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Nervensystems</i>	Häufig	Ataxie, Tremor, gestörte motorische Fähigkeiten
	Gelegentlich	Anterograde Amnesie ^c , Konzentrationsschwierigkeiten, Gleichgewichtsstörungen, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, verwaschene Sprache
	Selten	Bewusstlosigkeit, Insomnie, Dysarthrie, Dyskinesien
<i>Augenerkrankungen</i>	Häufig	Doppelbilder, Nystagmus, Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen
<i>Herzerkrankungen</i>	Selten	Synkopen, Bradykardie, Herzinsuffizienz einschließlich Herzstillstand
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Selten	Orthostatischer Kollaps, Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Gelegentlich	Atemdepression
	Selten	Apnoe, verstärkte Bronchialsekretion
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Gelegentlich	Gastrointestinale Störungen (Nausea, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö), verstärkte Speichelsekretion
	Selten	Mundtrockenheit
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Selten	Ikterus
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Gelegentlich	Allergische Hautreaktionen (Pruritus, Erythem, Exanthem, Angioödem, Urtikaria)
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	Gelegentlich	Myasthenie
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>	Selten	Inkontinenz, Harnretention
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Selten	Gynäkomastie, Impotenz, verstärkte oder verringerte Libido, Galaktorrhoe und Brustdrüsenvergrößerung
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	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
<i>Untersuchungen</i>	Selten	Veränderung der Leberwerte (Erhöhung von GPT, GOT, alkalischer Phosphatase)
<i>Soziale Umstände</i>	Häufig	Abhängigkeit und Missbrauch

- ^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.

Folgende Nebenwirkungen sind unter oraler Therapie aufgetreten:

- aplastische Anämie
- antithyreoidaler Effekt (durch Senkung der Freisetzung von TSH)
- Parästhesien
- Hyperventilation, allergisches Asthma, Bronchospasmus, Laryngospasmus

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.

Entzugssymptome (siehe Abschnitt 4.4)

Übliche Entzugssymptome können sein: Ängstlichkeit, Depression, vermindertes Konzentrationsvermögen, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Tinnitus, verminderter Appetit, Tremor, Hyperhidrosis, Reizbarkeit, Wahrnehmungsstörungen wie Überempfindlichkeit auf visuelle, auditive oder Berührungsreize und abnorme Geschmacksempfindung, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Krämpfe, Palpitationen, milde systolische Hypertonie, Tachykardie und orthostatische Hypotonie.

In schweren Fällen treten selten auch folgende Entzugssymptome auf: Muskelzuckungen, Verwirrung und paranoide Psychose, epileptische Anfälle, Halluzinationen und ein Delirium-tremens-ähnlicher Zustand.

Unterbrochener Schlaf mit lebhaften Träumen und vermehrten REM-Phasen bleibt möglicherweise für einige Wochen nach dem Entzug bestehen.

Kinder und Jugendliche

Verstärkte Sekretion von Speichel und Bronchialsekret wurde insbesondere bei Kindern beobachtet.

Ältere Patienten (> 65 Jahre) oder geschwächte Erwachsene

Ältere Patienten oder geschwächte Erwachsene sind besonders anfällig für mögliche ZNS-Nebenwirkungen der Benzodiazepine. Es wird daher empfohlen, die Dosis so gering wie möglich zu halten. Damit wird die Wahrscheinlichkeit, dass Ataxien, Schwindel und Sedierung auftreten, die zu Stürzen führen können, reduziert (siehe Abschnitt 4.2).

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

Therapie

Die Therapie 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: Psycholeptika, Anxiolytika, Benzodiazepin-Derivate, Diazepam
ATC-Code: N05BA01

Pharmakodynamische Wirkungen

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 γ -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 maximale Plasmaspiegel ca. 10 bis 30 Minuten nach rektaler Verabreichung von 10 mg Diazepam-Lösung erreicht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Diazepam beträgt zwischen 95 und 99%. Das Verteilungsvolumen beträgt altersabhängig zwischen 0,95 und 2 l/kg Körpergewicht. Diazepam und seine Metaboliten penetrieren die Blut-Hirn-Schranke sowie 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 Metaboliten liegen für N-Desmethyldiazepam bei 30 bis 100 Stunden, für Temazepam bei 10 bis 20 Stunden und für Oxazepam bei 5 bis 15 Stunden. Diazepam und seine Metaboliten werden überwiegend im Harn als Glukuronide ausgeschieden; nur 20% der Metaboliten lassen sich in den ersten 72 Stunden im Harn nachweisen. Die Clearance von Diazepam beträgt ca. 20 bis 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.

Patienten mit 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 zum tumorerzeugenden Potential von Diazepam liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol

Ethanol (96%)
Benzylalkohol
Benzoessäure (E 210)
Natriumbenzoat (E 211)
Natriumhydroxid
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.

In der Originalverpackung aufbewahren.

Aluminiumbeutel immer erst kurz vor der Anwendung öffnen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Rektaltuben mit Durchstichkappe: 5 LDPE-Rektaltuben mit PP-Kappen, einzeln verpackt in Aluminiumbeuteln.

Weißer Rektaltuben mit offener Kanüle: 5 LDPE-Rektaltuben mit LDPE-Kappen, einzeln verpackt in Aluminiumbeuteln.

Gelbe BFS- (blow-fill-seal) Rektaltuben: 5 LDPE-Rektaltuben, einzeln verpackt in Aluminiumbeuteln.

Jede Rektaltube enthält 2,5 ml klare farblose bis leicht gelbe Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Diazepam G.L. 5 mg-Rektaltuben: 1-28704

Diazepam G.L. 10 mg-Rektaltuben: 1-28705

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Oktober 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. März 2017

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.

Anordnung der wiederholten Abgabe verboten gemäß § 10 Absatz 4 Psychotropenverordnung.