

FACHINFORMATION

(ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PSYCHOPAX® Tropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml (= 37 Tropfen) enthält: 12,5 mg Diazepam

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

0,4 ml Ethanol (96 %), 650 mg Propylenglykol (E 1512).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3 Tropfen enthalten 1 mg Diazepam

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung.

Klare, gelbliche, nach Ethanol riechende, leicht bitter schmeckende Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Angst- und Spannungszustände.
- Zur kurzfristigen Therapie von Schlafstörungen, insbesondere Einschlafstörungen (der Einsatz als Schlafmittel ist nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig Diazepam-Wirkungen am Tage erwünscht sind).

Hinweis: 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 Therapie der Grundkrankheit beeinflusst werden.

- Als Adjuvans bei Behandlung von Muskelspasmen.
- Als Sedativum vor kleineren chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriffen.

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 nach der individuellen Reaktionslage, Alter und Gewicht des Patienten sowie der Art und Schwere der Krankheit. 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.

Dosierung

Erwachsene:

Angst und Spannungszustände

Bei ambulanter Behandlung beträgt die Durchschnittsdosis 3mal täglich 2 mg (6 Tropfen), bzw. 3mal täglich 5 mg (15 Tropfen).

Bei stationärer Behandlung von schweren Angst und Spannungszuständen kann die Dosis schrittweise auf 3mal täglich 10 mg (30 Tropfen) gesteigert werden (entsprechend 30 mg Diazepam).

Schlafstörungen

2,5 - 5 mg (7 bis 15 Tropfen) ca. ½ Stunde vor dem Einschlafen. Eine Dosissteigerung auf 10 mg (30 Tropfen) ist möglich.

Spasmen der Skelettmuskulatur

Zur Anfangsbehandlung erhalten Erwachsene 2 bis 4mal 5 mg (15 Tropfen) Diazepam pro Tag.

Zur Fortsetzung der Behandlung werden 1 bis 2mal 5 mg (15 Tropfen) pro Tag eingenommen.

Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche (ab 12 Jahren bis 18 Jahre):

Diazepam soll bei Kindern und Jugendlichen nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung angewendet werden, die Dauer der Behandlung soll möglichst kurz sein. Eine Therapie bei Kindern und Jugendlichen darf nur bei zwingender Indikation erfolgen. Bei Kindern über 6 Jahren und Jugendlichen ab 12 Jahren muss die Dosierung verringert und individuell angepasst werden (0,1 - 0,3 mg/kg KG täglich). Bei Kindern im Vorschulalter sind Benzodiazepine in der Regel nicht indiziert.

Ältere und/oder geschwächte Patienten:

Bei älteren oder geschwächten Patienten soll die Hälfte der für Erwachsene üblichen Dosis nicht überschritten werden. Ältere Patienten sollten am Beginn der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden, damit durch Anpassung der Höhe und/oder Frequenz der Dosierung eine kumulationsbedingte Überdosierung vermieden werden kann.

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen:

Bei diesen Patienten muss einschleichend dosiert und die Dosis reduziert werden. Die Behandlung soll so kurz wie möglich mit der niedrigsten Dosis, welche die Symptome kontrollieren kann, durchgeführt werden. Bei schweren Leberfunktionsstörungen soll nicht mit Benzodiazepinen behandelt werden, da das Risiko einer Enzephalopathie erhöht wird (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Tropfen mit etwas Wasser, Tee, Fruchtsaft (jedoch nicht Grapefruitsaft) oder auf einem Stück Zucker einnehmen.

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.

Dauer der Anwendung

Der Zustand des Patienten soll regelmäßig überwacht werden, um die Notwendigkeit für eine Fortsetzung der Behandlung mit PSYCHOPAX Tropfen beurteilen zu können, besonders bei Symptommfreiheit.

Bei akuten Krankheitsbildern ist die Anwendung von PSYCHOPAX Tropfen auf Einzelgaben oder wenige Tage zu beschränken.

Bei chronischen Zustandsbildern richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Nach 2wöchiger täglicher Einnahme sollte vom Arzt durch eine schrittweise Verringerung der Dosis geklärt werden, ob eine Behandlung mit PSYCHOPAX Tropfen weiterhin angezeigt ist.

Die Gesamtdauer der Behandlung sollte inklusive einer Ausschleichphase nicht mehr als 2 - 3 Monate bei Angststörungen und 4 Wochen bei Schlafstörungen betragen. In bestimmten Fällen könnte eine Therapieverlängerung über den Maximalzeitraum hinaus notwendig werden. In einem solchen Fall sollte dies nicht ohne eine Neubewertung des Zustandes des Patienten erfolgen.

Bei länger dauernder Anwendung (länger als eine Woche) und/oder hoher Dosierung kann es - insbesondere bei disponierten Patienten - zur Ausbildung einer individuell unterschiedlich ausgeprägten Abhängigkeit kommen.

Da das Risiko von Entzugs- und Rebounderscheinungen bei abruptem Behandlungsabbruch größer ist, wird eine schrittweise Dosisreduktion empfohlen.

Bei einer Langzeittherapie werden Kontrollen des Blutbildes und der Leberfunktion empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Myasthenia gravis
- Schwere Ateminsuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- Schwere Leberinsuffizienz
- Kinder unter 6 Jahren
- schwere Schockzustände
- Abhängigkeitsanamnese (Alkohol, Drogen, Medikamente)
- akute Alkoholintoxikation oder Intoxikation mit anderen ZNS-dämpfenden Stoffen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Patienten sind bei Beginn der Behandlung darüber aufzuklären, dass die Therapie von begrenzter Dauer sein wird und die Dosis fortschreitend vermindert werden soll.

Eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen darf nur bei zwingender Indikation erfolgen. Die Behandlungsdauer muss auf ein Minimum beschränkt bleiben.

Risikopatienten:

Für Patienten mit *chronischer respiratorischer Insuffizienz* wird wegen der Gefahr einer Atemdepression eine niedrigere Dosierung empfohlen.

Bei *älteren und geschwächten Patienten*, bei *Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder Hypotonie* - die auf Benzodiazepine oft stärker als erwünscht ansprechen - sowie bei Patienten mit *hirnorganischen Veränderungen* ist die Dosierung zu vermindern. Die muskelrelaxierende Wirkung kann zu einer erhöhten Sturzgefahr führen. *Ältere und geschwächte* Patienten sollten mit niedrigen Dosen behandelt werden.

Bei Patienten mit *Störungen der Leber- oder Nierenfunktion* sollen die üblichen Vorsichtsmaßregeln eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit *Engwinkelglaukom* und Patienten mit *zerebellarer und spinaler Ataxie* ist Vorsicht geboten.

Benzodiazepine sollten bei Patienten mit *Missbrauch von Alkohol oder zentral dämpfenden Arzneimitteln in der Anamnese* nur unter äußerster Vorsicht angewendet werden. PSYCHOPAX Tropfen eignen sich aufgrund ihres Alkoholgehaltes nicht zur Behandlung von Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit in der Anamnese.

Die Anwendung von Diazepam bei Patienten mit einer Abhängigkeit von zentral dämpfenden Arzneimitteln, einschließlich Alkohol, sollte vermieden werden.

Benzodiazepine sollten *nicht als Monotherapeutika zur Behandlung einer Depression* oder zur Behandlung von Angstzuständen im Rahmen eines depressiven Syndroms angewendet werden, da bei einem solchen Vorgehen die Gefahr der Präzipitation eines Suizids besteht.

Benzodiazepine sind nicht für die primäre Behandlung von *Psychosen* geeignet.

Wie bei anderen Benzodiazepinen soll besondere Vorsicht bei der Verschreibung von Diazepam bei Patienten mit Persönlichkeitsstörungen geübt werden. Die Enthemmung unter Benzodiazepineinfluss kann bei depressiven Patienten oder bei Patienten mit Selbst- und Fremdaggression einen Suizid beschleunigen.

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

Die Patienten sind darauf aufmerksam zu machen, dass sie - vor allem zu Beginn der Therapie - keine Tätigkeiten verrichten sollen, welche volle geistige Aufmerksamkeit erfordern, wie das Bedienen von Maschinen oder Lenken von Fahrzeugen. Es empfiehlt sich, die erste Einnahme von Diazepam an einem Wochenende in gewohnter Umgebung vorzunehmen.

Die gleichzeitige Anwendung von Diazepam mit *Alkohol* und/oder zentral dämpfenden Arzneimitteln sollte vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung kann möglicherweise die klinischen Effekte von Diazepam erhöhen, einschließlich schwerer Sedierung, klinisch relevanter respiratorischer und/oder kardiovaskulärer Depression (siehe auch Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von PSYCHOPAX und *Opioiden* kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen mit Opioiden Patienten vorbehalten, für die alternative Behandlungsmöglichkeiten nicht möglich sind. Wenn die Entscheidung getroffen wird, PSYCHOPAX gleichzeitig mit Opioiden zu verschreiben, ist die niedrigste wirksame Dosierung zu verwenden, und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung engmaschig zu überwachen. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Pflegepersonal (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Amnesie

Wie bei anderen Benzodiazepinen können unter Diazepambehandlung anterograde Amnesien auftreten und Diazepam soll nicht als Beruhigungsmittel bei schmerzlichen Verlusten oder in Trauerfällen gegeben werden, da psychologische Anpassungsvorgänge verhindert werden können. Anterograde Amnesie tritt am häufigsten einige Stunden nach Aufnahme des Produkts auf (siehe auch Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“). Das Risiko dafür steigt dosisabhängig an. Anamnestische Effekte können auch mit unangepasstem Verhalten einhergehen.

Toleranzentwicklung

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

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen kann zur physischen und psychischen Abhängigkeit führen (siehe Abschnitt 4.8 "Nebenwirkungen"). Das Risiko ist bei Patienten unter Langzeittherapie und hohen Dosen größer, besonders bei Patienten mit Alkohol-

und/oder Medikamentenmissbrauch in der Anamnese. Wenn sich eine physische Abhängigkeit entwickelt hat, wird das Absetzen der Behandlung von einem Entzugssyndrom begleitet.

Das Risiko für das Auftreten eines Entzugssyndroms nimmt zu, wenn

- Benzodiazepine als Tagessedativa gleichzeitig mit Hypnotika angewendet werden (gekreuzte Toleranz);
- höhere Dosen verabreicht werden;
- das Pharmakon plötzlich abgesetzt wird.

Zur Vermeidung des Auftretens von Entzugserscheinungen soll Diazepam nicht plötzlich abgesetzt, sondern unter stufenweiser Dosisreduktion ausgeschlichen werden.

Den Patienten ist mitzuteilen, dass bei abruptem Absetzen vor allem hoher Dosen Entzugserscheinungen provoziert werden können. Diese können umfassen: Kopf- und Muskelschmerzen, starke Angstgefühle, Spannung, Unruhe, Verwirrung, Reizbarkeit; Schwitzen, Tremor, Palpitationen, Übelkeit, Erbrechen, Magenkrämpfe. In schweren Fällen sind folgende Symptome möglich: Derealisation, Depersonalisation, Hyperakusis, Taubheitsgefühl und Parästhesien in den Extremitäten, Überempfindlichkeit auf Licht, Geräusche und physischen Kontakt, Halluzinationen oder epileptische Krämpfe.

Wegen langsamer Elimination der aktiven Metaboliten werden unter Umständen erst 4 - 8 Tage nach der letzten Verabreichung Entzugserscheinungen beobachtet (Dauer: 5 - 20 Tage).

Ein Rebound-Phänomen ("rebound anxiety"), bei dem die Symptome, die zur Anwendung von Diazepam geführt haben, vorübergehend in verstärkter Form wiederkehren, kann ebenfalls bei Behandlungsabbruch auftreten. Es kann von Reaktionen wie Stimmungsveränderungen, Angst, Schlaflosigkeit oder Unruhe begleitet sein.

Nach längerer Einnahmedauer sollte daher beim Absetzen von Diazepam die Dosis schrittweise reduziert werden, um diese Phänomene zu vermeiden.

Bei der Therapie mit Benzodiazepinen ist ferner zu bedenken sowie der Patient darauf hinzuweisen, dass Entzugserscheinungen auftreten können, wenn auf ein Benzodiazepin mit deutlich kürzerer Halbwertszeit umgestellt wird.

Psychiatrische und 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. Sollte eine dieser Reaktionen auftreten, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden. Sie treten mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Kindern und bei älteren Patienten auf.

Diazepam ist nur für die symptomatische Therapie geeignet und soll nur kurz und in niedriger Dosierung verwendet werden. Bei kontinuierlicher Anwendung von Diazepam sollte spätestens nach 4 Wochen der Versuch unternommen werden, zu diskontinuierlicher Anwendung überzugehen.

Im Hinblick auf das Missbrauch-Potenzial von Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln sollten die Patienten aufgeklärt werden, Benzodiazepin-haltige Arzneimittel keinesfalls an Dritte weiterzugeben.

Alkohol-Warnhinweis:

Dieses Arzneimittel enthält 110,3 mg Alkohol pro Dosis (15 Tropfen). Die Menge in einer Dosis (15 Tropfen) dieses Arzneimittels entspricht weniger als 3 ml Bier oder 2 ml Wein.

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen. Dieses Arzneimittel enthält 17,5 mg Propylenglykol pro Tropfen entsprechend 650 mg pro ml.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen mit *Opioiden* erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Gabe von Diazepam und anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln (z.B. Antipsychotika, Anxiolytika, Sedativa, Antidepressiva, Hypnotika, narkotische Analgetika, Anaesthetika, Antiepileptika, sedative Antihistaminika) oder anderen Mitteln, die mit dem Abbau durch hepatische Enzyme interferieren (z.B. Isoniazid, Disulfiram, Cimetidin, Omeprazol, orale Kontrazeptiva) kann es zur verstärkten Sedierung oder zur respiratorischen und kardiovaskulären Depression kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von *Clozapin* kann es zu schwerer Hypotonie, Atemdepression, Bewusstlosigkeit und potentiell fataler Atemhemmung kommen. Eine gleichzeitige Gabe wird daher nicht empfohlen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Analgetika vom Opiattyp kann eine Verstärkung von euphorischen Gefühlen auftreten, die eine Erhöhung der psychischen Abhängigkeit bewirkt. Cimetidin und Omeprazol reduzieren die Clearance der Benzodiazepine und können so deren Wirkung potenzieren, während bekannte Induktoren hepatischer Enzyme wie z.B. Rifampicin die Clearance der Benzodiazepine erhöhen können.

Bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol kann eine Verstärkung des sedativen Effekts auftreten. Patienten, die mit Diazepam behandelt werden, sollten den Genuss von Alkohol meiden, auch wenn dieser erst bis zu 10 Stunden nach der Diazepam-Gabe eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Cisaprid kann auf Basis einer Beschleunigung der Resorption zu einer vorübergehenden Verstärkung der Wirkung von Diazepam führen.

Durch Theophyllin und durch Rauchen wird der Diazepam-Metabolismus beschleunigt.

Diazepam kann mit anderen in der Leber metabolisierten Arzneimitteln interagieren und so auf diese inhibitorisch (Levodopa) oder potenzierend (Phenytoin, Muskelrelaxanzien) wirken.

Bei *Azolantimykotika* wie z.B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol kann es durch Inhibition des Cytochrome P450 3A-vermittelten Benzodiazepinmetabolismus zu erhöhten Benzodiazepin-serumkonzentrationen und potentieller Benzodiazepintoxizität (Sedierung, undeutliche Sprache, ZNS-Depression) kommen. Daher soll die gleichzeitige Gabe vermieden bzw. die Dosis von Diazepam verringert werden.

Bei *Virostatika* und HIV-Protease-Inhibitoren (Delavirdine, Efavirenz, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir) sind die Wechselwirkungen komplex und nicht vorhersagbar. Es besteht ein vergrößertes Risiko für Sedierung oder Atemdepression. Die gleichzeitige Gabe soll daher vermieden werden.

Bestimmte *Antidepressiva/SSRIs*, im Speziellen Fluvoxamin, hemmen den Metabolismus von Diazepam und führen zu Schläfrigkeit, reduzierter psychomotorischer Leistung und verringerte Gedächtnisleistung. Es sollte auf nicht oxidativ metabolisierte Benzodiazepine ausgewichen werden.

Tuberkulostatika: Rifampicin kann durch einen erhöhten Lebermetabolismus von Diazepam eine verringerte Wirksamkeit von Diazepam bewirken, im Gegensatz dazu verlängert Isoniazid die Halbwertszeit von Diazepam und bewirkt eine Wirkungsverlängerung. Bei einer Kombinationstherapie von Rifampizin und Isoniazid überwiegt der Effekt von Rifampizin.

Bei chronischem Gebrauch von *Corticosteroiden* kann es durch Induktion des Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A4 oder Enzymen, die für die Glucuronidation verantwortlich sind, zu einem

verstärkten Metabolismus von Diazepam und damit zur Wirkungsabschwächung kommen.

Grapefruitsaft erhöht die orale Bioverfügbarkeit von Diazepam.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Hinsichtlich der Unbedenklichkeit einer Diazepamverabreichung während der Schwangerschaft liegen keine Erkenntnisse vor. Diazepam sollte insbesondere nicht während des 1. und 3. Trimenons verabreicht werden. Eine strenge Nutzen- Risikoabschätzung soll erfolgen.

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

Beim Menschen scheint das Missbildungsrisiko bei Einnahme therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten ergaben. Nach Überdosierungen und Vergiftungen durch Benzodiazepine liegen einzelne Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung bei pränatal exponierten Kindern vor.

Bei der Anwendung von hohen oder wiederholten niedrigen Dosen von Diazepam in der Spätphase der Schwangerschaft oder während der Entbindung muss mit dem Auftreten von Hypothermie, Hypotonie, mäßiger Atemdepression, unregelmäßigem fötalem Herzschlag und Trinkschwäche (floppy-infant-Syndrom) des Neugeborenen auf Grund der pharmakologischen Wirksamkeit des Präparates gerechnet werden.

Ferner besteht die Möglichkeit, dass Kinder, deren Mütter regelmäßig in der Spätphase der Schwangerschaft Benzodiazepine eingenommen haben, physische Abhängigkeit entwickeln. Aus diesem Grund können Entzugserscheinungen in der postnatalen Phase auftreten.

Diazepam soll nicht während der Stillzeit angewendet werden, da es in die Muttermilch übertritt.

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

Sedierung, Amnesie, beeinträchtigt Konzentration- und Reaktionsvermögen und eingeschränkte Muskelfunktionen haben Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ungenügende Schlafdauer und Alkohol verstärken die Wirkung.

Die Patienten sind darauf aufmerksam zu machen, dass - vor allem zu Beginn der Therapie - Diazepam die geistige Aufmerksamkeit beeinträchtigen kann und sie keine Tätigkeiten verrichten sollen, welche volle geistige Aufmerksamkeit erfordern (z.B. das Bedienen von Maschinen oder Lenken von Fahrzeugen).

Patienten, die mit PSYCHOPAX Tropfen behandelt wurden, sollen für mindestens 24 Stunden nach der letzten Anwendung weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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 (Häufigkeiten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Ältere und geschwächte Patienten leiden häufiger unter Nebenwirkungen, eine Dosisreduktion ist daher erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit, zerebellare Funktionsstörungen (z.B. Ataxie) sowie Dysarthrie, verlangsamte Sprache, Tremor, Muskelhypotonie, Parästhesien, leichte Dyskinesien, Apathie, affektive Verflachung, Depression, Verminderung der Merkfähigkeit, des Reaktionsvermögens, der intellektuellen und motorischen Leistungen; Hangover.

Sehr selten: Anterograde Amnesie kann im therapeutischen Dosisbereich auftreten. Das Risiko dafür steigt dosisabhängig an. Die amnestischen Wirkungen können mit unangepasstem Verhalten einhergehen. Eine vorbestehende Depression kann durch Benzodiazepine demaskiert werden.

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems:

Selten: Bradykardie, orthostatischer Kollaps, Hypotonie, Synkopen. Herzinsuffizienz einschließlich Herzstillstand.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Selten: Atemdepression einschließlich respiratorischer Insuffizienz, Dyspnoe, Apnoe, Verminderung der Atemfrequenz.

Sehr selten: Bronchospasmus, allergisches Asthma, Hyperventilation, Laryngospasmus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Selten: Mundtrockenheit, Hypersalivation, Appetitsteigerung, Nausea, Obstipation und andere gastrointestinale Störungen.

Leber-und Gallenerkrankungen:

Selten: Cholestatischer Ikterus, Veränderungen der Leberwerte (Erhöhung von SGPT, SGOT, alkalischer Phosphatase).

Sehr selten: Cholestatischer Ikterus.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Selten: Miktionsstörungen, Inkontinenz, Harnretention.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten: Leukopenie, Leukozytose, Agranulozytose, aplastische Anämie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Rötung, Exanthem. Sehr selten: Pigmentpurpura.

Augenerkrankungen:

Selten: Akkomodationsstörungen, Nystagmus, Diplopie, verschwommenes Sehen.

Endokrine Erkrankungen:

Selten: Impotenz, Erhöhung oder Verminderung der Libido.

Sehr selten: Ovulationshemmung, Zyklusstörung, Gynäkomastie; Galaktorrhoe und Brustdrüsenvergrößerung, antithyreoidaler Effekt (durch Senkung der Freisetzung von TSH).

Psychiatrische Erkrankungen:

Selten: Paradoxe Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnideen, Zornanfälle, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangepasstes Verhalten und andere unerwünschte Wirkungen auf das Verhalten sind unter Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen beschrieben worden. Beim Auftreten solcher Symptome sollte Diazepam abgesetzt werden. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten paradoxer Reaktionen ist bei Kindern und älteren Patienten größer. Verwirrung, emotionale Verarmung, verminderte Aufmerksamkeit und Depression wurden

beschrieben. Eine chronische Einnahme von Diazepam kann (selbst bei therapeutischer Dosierung) zur Entwicklung einer physischen Abhängigkeit führen – eine Unterbrechung der Therapie kann zu Entzugssymptomatik oder zu Reboundphänomenen führen (siehe Abschnitt 4.4). Missbrauch von Benzodiazepinen wurde beschrieben.

Untersuchungen:

Häufigkeit nicht bekannt: Unregelmäßige Herzfrequenz.

Sehr selten: Anstieg der Transaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase.

Erkrankungen des Ohrs:

Vertigo.

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: Anaphylaxie.

Es liegen Berichte vor, dass für ältere Patienten, die Benzodiazepine einnehmen, das Risiko für Stürze und Knochenbrüche erhöht ist.

Die Verwendung von PSYCHOPAX Tropfen kann (auch bereits bei der Verwendung von therapeutischen Dosen) zu physischer Abhängigkeit führen: Ein Abbruch der Therapie kann zu Entzugerscheinungen oder einem Rebound-Phänomen führen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Psychische Abhängigkeit kann auftreten. Der Missbrauch von Benzodiazepinen wurde berichtet.

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

Symptome

Eine Überdosierung manifestiert sich zumeist in verschiedenen Abstufungen einer Dämpfung des zentralen Nervensystems, die von Somnolenz bis zum Koma reichen können. In leichten Fällen treten Somnolenz, Verwirrtheit und Lethargie auf. In schwereren Fällen kann es zu Ataxie, Hypotonie, Atemdepression, selten zu Koma und sehr selten zum Tod kommen.

Behandlung

Bei der Behandlung von Überdosierungen mit irgendeinem Arzneimittel soll die Möglichkeit der Aufnahme verschiedener Wirksubstanzen beachtet werden.

Bei Überdosierungen durch orale Aufnahme soll bei Patienten mit Bewusstsein Erbrechen eingeleitet werden (innerhalb einer Stunde), bei Patienten ohne Bewusstsein soll der Magen unter Schutz der Atemwege ausgepumpt werden. Falls die Magenentleerung nicht zielführend ist wird empfohlen, Aktivkohle zur Absorptionsreduktion zu verabreichen.

Die Behandlung erfolgt symptomatisch. Die Überwachung von Atmung, Pulsfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur sowie gegebenenfalls unterstützende Maßnahmen, um die kardiovaskuläre und respiratorische Funktion aufrecht zu erhalten, werden empfohlen. Flumazenil ist für die Aufhebung der zentral dämpfenden Wirkung von Benzodiazepinen angezeigt.

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 muskelrelaxierende 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

Absorption

Die Resorption aus dem Verdauungstrakt erfolgt sehr schnell und nahezu vollständig. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 30 - 90 Minuten erreicht.

Distribution

Die Plasmaproteinbindung von Diazepam beträgt zwischen 95-99 %. Das Verteilungsvolumen beträgt altersabhängig zwischen 0,95-2 l/kg. Diazepam ist lipophil und gelangt schnell in den Liquor. Diazepam und sein Hauptmetabolit N-Desmethyldiazepam sind plazentagängig und werden in die Muttermilch sezerniert.

Metabolismus

Der Abbau von Diazepam erfolgt hauptsächlich in der Leber zu den ebenfalls pharmakologisch aktiven Metaboliten N-Desmethyldiazepam (Nordiazepam), Temazepam und Oxazepam, die im Harn als Glucuronide erscheinen. Nur 20 % der Metabolite lassen sich in den ersten 72 Stunden im Harn nachweisen.

Elimination

Diazepam weist eine biphasische Halbwertszeit auf mit einer schnellen Verteilungsphase gefolgt von einer verzögerten terminalen Eliminationsphase von 1 - 2 Tagen. Die Halbwertszeiten der aktiven Metabolite N-Desmethyldiazepam, Temazepam und Oxazepam liegen bei 30 - 100 Stunden, 10 - 20 Stunden und 5 - 15 Stunden.

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

Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen

Bei Neugeborenen laufen Stoffwechsel und Elimination deutlich langsamer ab als bei Kindern und Erwachsenen. Bei älteren Menschen ist die Ausscheidung um den Faktor 2 bis 4 verlangsamt, ebenso bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Patienten mit Lebererkrankungen (Leberzirrhose, Hepatitis) verlangsamt sich die Elimination um den Faktor 2.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies ergaben keine Hinweise auf substanzbedingte Veränderungen. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein karzinogenes Potential von Diazepam liegen nicht vor. Mehrere Untersuchungen lieferten geringe Hinweise auf ein mutagenes Potential in hohen Dosierungen, die jedoch weit oberhalb der therapeutischen Dosierung beim Menschen liegen.

Die lokale Verträglichkeit wurde im Tierexperiment mittels Verabreichung von Einzel- und wiederholten Dosen an der Bindehaut von Kaninchen und dem Rektum von Hunden geprüft. Es ließen sich lediglich geringe Irritationen feststellen. Systemische Veränderungen wurden nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aromen
Ethanol (96 %)
Propylenglykol (E 1512)
Saccharin

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre. Haltbarkeit nach Anbruch: 2 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit Senkrechttrichter und Schraubverschluss aus Polyethylen. Inhalt: 20 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

SIGMAPHARM Arzneimittel GmbH
Leystraße 129
1200 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

15.968

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Dezember 1976
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

August 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

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