ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GEWACALM 2 mg – Tabletten
GEWACALM 5 mg – Tabletten
GEWACALM 10 mg – Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine GEWACALM 2 mg – Tablette enthält 2 mg Diazepam.
Eine GEWACALM 5 mg – Tablette enthält 5 mg Diazepam.
Eine GEWACALM 10 mg – Tablette enthält 10 mg Diazepam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Gewacalm 2 mg – Tablette enthält 89 mg Lactose-Monohydrat.

Eine Gewacalm 5 mg – Tablette enthält 85 mg Lactose-Monohydrat und 1 mg Gelborange S-Lack (E 110)

Eine Gewacalm 10 mg – Tablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat und 1 mg Cochenillerot A-Lack (E 124)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

GEWACALM 2 mg – Tabletten: Weiße, runde, biplanare Tabletten mit Facettenrand und Bruchkerbe auf einer Seite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

GEWACALM 5 mg – Tabletten: Hellorange gefärbte, runde, biplanare Tabletten mit Facettenrand und Bruchkerbe auf einer Seite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

GEWACALM 10 mg – Tabletten: Pastellrosa gefärbte, runde, biplanare Tabletten mit Facettenrand und Bruchkerbe auf einer Seite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gewacalm wird angewendet zur

- symptomatischen Behandlung von Angst- und Spannungszuständen,
- kurzfristigen Therapie von Schlafstörungen und nur dann, wenn gleichzeitig die Diazepamwirkung am Tage erwünscht ist,

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.

- Alkoholentzugstherapie (Therapie der Wahl bei Typ I nach Lesch, bei Typ III nur bei gleichzeitigem Beruhigungsmittel-Missbrauch),
- Therapie der zweiten Wahl von Spasmen der Skelettmuskulatur.
Hinweis: Wegen des Abhängigkeitspotentials und sedierenden Nebenwirkungen nicht zur Dauermedikation, sondern zur Akuttherapie schmerzhafter oder die Pflege behinderender Krämpfe und Spasmen.

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

Gewacalm wird angewendet bei Erwachsenen und bei zwingender Indikation bei Kindern über 6 Jahren und Jugendlichen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach der individuellen Reaktionslage, Alter und Gewicht des Patienten sowie Art und Schwere der Krankheit. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering und die Therapiedauer so kurz wie möglich zu halten. Wegen großer Empfindlichkeitsunterschiede ist mit möglichst niedriger Dosis zu beginnen und dann langsam bis zur optimal wirksamen und verträglichen Dosis zu steigern.

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 sind in der Regel stationär zu verabreichen.

Erwachsene

Angst- und Spannungszustände:

Ambulante Therapie:

Im Allgemeinen wird die Behandlung mit 2 bis 5 mg Diazepam verteilt auf mehrere Gaben (z.B. morgens und abends) begonnen. Können bei dieser Dosierung die gewünschten Wirkungen nicht erzielt werden, so kann die Dosis auf bis zu 10 mg Diazepam pro Tag verteilt auf 1-2 Gaben gesteigert werden.

Stationäre Therapie:

Bei schweren Angst- und Spannungszuständen kann die Dosis schrittweise auf 3 mal 10 mg (entsprechend 30 mg) Diazepam pro Tag gesteigert werden.

Schlafstörungen: 2-5 mg ca. ½ Stunde vor dem Einschlafen. Eine Dosissteigerung auf 10 mg ist möglich.

Alkoholentzugstherapie: Allgemeine Dosierungsrichtlinie: Initialdosis mit 5 bis 20 mg, bei Bedarf Wiederholung nach 2-4 Stunden *oder* 10 mg Diazepam 3 bis 4 mal am ersten Tag, anschließend auf 5 mg 3 bis 4 mal täglich reduzieren.

Spasmen der Skelettmuskulatur: Zur Anfangsbehandlung erhalten Erwachsene 2 bis 4 mal 5 mg (10 bis 20 mg) Diazepam pro Tag. Zur Fortsetzung der Behandlung werden 1 bis 2 mal 5 mg pro Tag eingenommen.

Dosierung bei speziellen Patientengruppen

Dosierung bei Leberfunktionsstörung:

Bei Patienten mit mäßiggradiger Leberfunktionsstörung oder anderen Formen einer Leberbeeinträchtigung muss einschleichend dosiert und die Dosis reduziert werden. Bei schweren Leberfunktionsstörungen darf nicht mit Benzodiazepinen behandelt werden, da das Risiko einer Enzephalopathie erhöht wird (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung bei Nierenfunktionsstörung:

Es ist eine einschleichende Dosierung und eine Dosisreduktion erforderlich.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen:

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 (z.B. 0,1-0,3 mg/kg KG). Gegebenfalls ist auf geeignetere Darreichungsformen auszuweichen.

Dosierung bei älteren Patienten:

Bei älteren Patienten ist die Hälfte der für Erwachsenen vorgesehenen Dosis anzuwenden

Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Abends soll 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.

Die Behandlungsdauer soll so kurz wie möglich sein und abhängig von der Indikation bei Schlafstörungen nicht länger als 4 Wochen und bei Angststörungen nicht länger als 8 Wochen inklusive dem Ausschleichprozess sein (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sollen regelmäßig untersucht und die Notwendigkeit für eine Fortsetzung der Behandlung überprüft werden. Dies gilt insbesondere für den Fall, dass der Patient symptomfrei ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Diazepam oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Myasthenia gravis,
- Schwere respiratorische Insuffizienz, schwere chronische Hyperkapnie,
- Patienten mit Schlafapnoe,
- Schwere Schockzustände,
- Schwere Leberfunktionsstörung (Gefahr einer hepatischen Enzephalopathie),
- Intoxikation mit Alkohol oder ZNS-dämpfenden Substanzen,
- Alkoholentzug Typ II nach Lesch,
- Benzodiazepine sind nicht für die primäre Behandlung von Psychosen geeignet,
- Kinder unter 6 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Spezielle Patientengruppen

Benzodiazepine sollten bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese nur unter äußerster Vorsicht angewendet werden.

Die Anwendung von Diazepam bei Patienten mit einer Abhängigkeit von zentral dämpfenden Arzneimitteln, einschließlich Alkohol, sollte vermieden werden. Eine Ausnahme bildet die Behandlung im Rahmen einer Alkoholentzugstherapie, wie in Abschnitt 4.1 „Anwendungsgebiete“ definiert.

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

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.

Diazepam ist bei Patienten mit Muskelschwäche nur mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit akuter oder chronischer respiratorischer Insuffizienz, wie z.B. chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen ist ebenfalls die Dosierung zu vermindern auf Grund einer möglichen Atemdepression.

Benzodiazepine dürfen Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz auf Grund der Gefahr einer hepatischen Enzephalopathie nicht verabreicht werden.

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

Bei Patienten mit Epilepsie oder Krampfanfällen in der Vorgeschichte können die Initiierung oder das plötzliche Absetzen von Diazepam Krampfanfälle oder Status epilepticus herbeiführen.

Es empfiehlt sich, die erste Einnahme von Diazepam an einem Wochenende und 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 Diazepam und *Opioiden* kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen mit Opioiden, Patienten vorbehalten bleiben für die alternative Behandlungsmöglichkeiten nicht möglich sind. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Diazepam gleichzeitig mit Opioiden zu verschreiben, sollte die niedrigste wirksame Dosierung verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung engmaschig überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Pflegepersonal (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Benzodiazepine sollen nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewandt werden, da bei diesen Patienten hierdurch die Suizidgefahr erhöht werden kann.

Abhängigkeit, Toleranz und Entzugssymptome

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit und einer verringerten Wirksamkeit (Toleranz) führen. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen ist die Gefahr einer Abhängigkeits- und Toleranzentwicklung gegeben. Dies gilt nicht nur für die missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern bereits auch für den therapeutischen Dosisbereich. Das Risiko steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und das Risiko einer Abhängigkeit ist insbesondere bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese erhöht.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet (siehe Abschnitt 4.8). Diese können sich in Schlafstörungen, vermehrten Träumen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst, Schwitzen, Zittern, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Stimmungswechsel, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem bedrohliche körperliche und seelische Reaktionen auftreten, wie Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen, Entzugsdelir oder epileptische Anfälle.

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

Vorübergehende Syndrome wie Rebound-Schlaflosigkeit und Ängstlichkeit können auftreten, wobei die Symptome, die zur Therapie mit Benzodiazepinen geführt haben, bei Absetzen der Therapie in verstärkter Form wieder auftreten. Diese können von anderen Reaktionen wie. z. B. Veränderungen der

Stimmungslage, Ängstlichkeit, Schlafstörungen und Unruhe begleitet sein. Nach längerer Einnahmedauer sollte daher beim Absetzen von Diazepam die Dosis schrittweise reduziert werden, um diese Phänomene zu vermeiden.

Potenziell suizidgefährdete Patienten bergen das Risiko einer Überdosierung mit Diazepam und dürfen keinen Zugang zu großen Mengen Diazepam haben.

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer ist so kurz wie möglich zu halten. Der Patient muss regelmäßig hinsichtlich der Notwendigkeit einer weiterführenden Behandlung evaluiert werden.

Bei Überschreiten der oben angegebenen Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 4.2) sollte die Indikation neu überprüft werden. 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 aufgeführten Risikopatienten.

Patienten sollten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Behandlungsdauer und den Ausschleichprozess informiert werden. Außerdem sollten Patienten über Rebound-Phänomene bei Absetzen der Therapie aufgeklärt werden.

Beim Wechsel von Diazepam auf ein kurz wirksames Benzodiazepin können Entzugserscheinungen auftreten.

Bei längerer Behandlungsdauer werden zudem Kontrollen des Blutbildes und der Leber- und Nierenfunktion empfohlen.

Weiters sollten den Patienten – gegebenenfalls unter Berücksichtigung der spezifischen Lebenssituation, z.B. Berufstätigkeit – genaue Verhaltensanweisungen für den Alltag gegeben werden.

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Amnestische Effekte können auch mit unangepasstem Verhalten einhergehen. Das Risiko für anterograde Amnesien steigt mit der Höhe der Dosierung und kann durch eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer (7–8 Stunden) verringert werden.

Psychische und paradoxe Reaktionen

Unter der Behandlung mit Benzodiazepinen können paradoxe Reaktionen – wie Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Agitation, Angst, Wut, Suizidalität, Muskelkrämpfe, Schlafstörungen – sowie psychische Reaktionen – Halluzinationen, Alpträume, Psychosen oder Verhaltensstörungen – auftreten. In solchen Fällen soll die Behandlung abgebrochen werden. Bei Kindern und älteren Patienten werden diese Ereignisse häufiger beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Im Hinblick auf das Missbrauchspotential von Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln sollten die Patienten aufgeklärt werden, dass Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weitergegeben werden dürfen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Azo-Farbstoffe, wie der in Gewacalm 5 mg – Tabletten enthaltene Gelborange S (E 110) bzw. der in Gewacalm 10 mg – Tabletten enthaltene Cochenillerot A (E 124) können allergische Reaktionen hervorrufen.

Lactose-Warnhinweis:

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Diazepam und anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln (z.B. Neuroleptika, Anxiolytika, Sedativa, Antidepressiva, Schlafmittel, sedierende Antihistaminika, Anästhetika, Analgetika vom Opiattyp, Antikonvulsiva) kann es zu gegenseitiger Verstärkung der Wirkung bis hin zur Depression von kardiovaskulären und respiratorischen Funktionen kommen. Dies gilt insbesondere auch für gleichzeitigen Alkoholgenuss, durch den die Wirkungen in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt werden können. 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).

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

Allgemein können Substanzen, die bestimmte Leberenzyme (Cytochrom P450, hier insbesondere das Isoenzym 3A4) hemmen, die Wirkung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen verlängern und verstärken. Für Diazepam ist dies bisher bekannt für Cimetidin, Omeprazol, Ketokonazol, Fluvoxamin und Fluoxetin.

Nicht empfohlene Kombinationen:

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 *Azolantimykotika* wie z.B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol kann es durch Inhibition des Cytochrome P450 3A-vermittelten Benzodiazepinmetabolismus zu erhöhten Benzodiazepinserumkonzentrationen und potentieller Benzodiazepin-toxizität (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/SSRI's*, im Speziellen Fluvoxamin, hemmen den Metabolismus von Diazepam und führen zu Schläfrigkeit, reduzierter psychomotorischer Leistung und verringerter Gedächtnisleistung. Es sollte auf nicht oxidativ metabolisierte Benzodiazepine ausgewichen werden.

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 sollten begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind:

Bei *Phenobarbital*, *Phenytoin*, *Valproinsäure* und *Carbamazepin* kommt es zu Veränderungen des hepatischen Enzymssystems und daher kann es bei gleichzeitiger Anwendung mit Diazepam zu gegenseitiger Wirkungsbeeinflussung kommen.

Disulfiram kann aufgrund der gemeinsamen Metabolisierung in der Leber die Wirkungen von Diazepam verlängern und verstärken.

Bei *Muskelrelaxanzien* kann es zu einer veränderten Intensität der neuromuskulären Blockade kommen

Orale Kontrazeptiva: Durch Inhibition des Lebermetabolismus von Diazepam kann es zu einem verstärkten Effekt von Diazepam kommen

Cisaprid kann bedingt durch eine beschleunigte Resorption zu einem vorübergehenden Anstieg der

sedativen Effekte von oral verabreichtem Diazepam führen.

Theophyllin bewirkt eine verringerte Wirksamkeit von Diazepam.

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.

Die Wirkung von *Levodopa* kann durch Diazepam gehemmt werden.

Grapefruitsaft: Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Diazepam durch Inhibition des Cytochrom P450 3A4 vermittelten intestinalen first-pass Metabolismus.

Bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln stehen, wie z.B. zentral wirksame Antihypertonika, Betablocker, Antikoagulanzen, herzwirksame Glycoside sind Art und Umfang von Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar. Der behandelnde Arzt soll vor Gabe von Diazepam abklären, ob entsprechende Dauerbehandlungen bestehen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Diazepam in der Schwangerschaft ist nicht erwiesen.

Das Risiko kongenitaler Missbildungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Benzodiazepinen während der ersten Schwangerschaftsmonate scheint gering zu sein, es gibt jedoch epidemiologische Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Spaltbildungen im Bereich des Gaumens und der Lippen. Einzelfallberichte über Missbildungen und zerebrale Schäden an Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Benzodiazepine eingenommen haben, liegen vor – insbesondere nach Überdosierungen und Intoxikationen.

Die Anwendung von Diazepam in der Schwangerschaft ist zu vermeiden, es sei denn, es besteht keine sicherere Alternative. Bevor Diazepam in der Schwangerschaft - insbesondere im ersten Trimenon - angewendet wird, sollen wie bei allen anderen Wirkstoffen die möglichen Risiken gegen den erwarteten Nutzen für die Mutter abgewogen werden.

Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft über längere Zeit Benzodiazepine eingenommen haben, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Diese Kinder zeigen Entzugssymptome in der Postpartalphase.

Wenn Diazepam einer Frau im gebärfähigen Alter verschrieben wird, ist sie darauf hinzuweisen, sofort ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie plant schwanger zu werden oder vermutet schwanger zu sein.

Wenn aus zwingenden Gründen Diazepam während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie Ateminsuffizienz, Hypothermie, herabgesetzte Muskelspannung, Schläfrigkeit und Trinkschwäche (floppy infant syndrome) zu erwarten. Kleinkinder könnten Entzugssymptome zeigen, wie Tremor, Hypertonizität und Krämpfe.

Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Diazepam wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Daher soll Diazepam während der Stillzeit nicht angewendet werden, insbesondere bei kontinuierlicher Anwendung über 3-5 Tage, da eine Sedierung des Säuglings wahrscheinlich ist.

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

Sedierung, Amnesie, beeinträchtigtes Konzentrations- und Reaktionsvermögen und herabgesetzte Muskelfunktion 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).

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Häufig beobachtete unerwünschte Wirkungen sind: Ataxie, reduzierte Motorik, Tremor, Somnolenz, Müdigkeit.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaxie.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Leukopenie, Leukozytose, Agranulozytose, aplastische Anämie

Endokrine Erkrankungen

Sehr selten: Ovulationshemmung, Zyklusstörung, Galaktorrhoe, antithyreoidaler Effekt (durch Senkung der Freisetzung von TSH)

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Konfusion, Depression, undeutliche und verlangsamte Sprache, kognitive Beeinträchtigung

Selten: Akute Übererregungszustände, Angst, Halluzinationen, Insomnie, Schlafstörungen, Apathie, affektive Verflachung, Verminderung der Merkfähigkeit und des Reaktionsvermögens

Nicht bekannt: Entzugssyndrom (einschließlich Angst, Panik, Palpitationen, Schwitzen, Tremor, gastrointestinale Störungen, Reizbarkeit, Aggression, verzerrte sensorische Wahrnehmungen, Muskelspasmen, allgemeines Krankheitsgefühl mit Appetitverlust, paranoide Psychose, Delirium, epileptische Anfälle)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Benommenheit, Ataxie, reduzierte Motorik, Tremor, Somnolenz, Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, anterograde Amnesie

Selten: Parästhesien, leichte Dyskinesien

Augenerkrankungen

Sehr selten: Verschwommenes Sehen, Diplopie, Nystagmus, Akkomodationsstörungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Atemdepression einschließlich respiratorischer Insuffizienz, Dyspnoe, Apnoe, Verminderung der Atemfrequenz

Sehr selten: Bronchospasmus, allergisches Asthma, Hyperventilation, Laryngospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Mundtrockenheit, Hypersalivation, Appetitsteigerung, allgemeine gastrointestinale Störungen (Nausea, Obstipation, Erbrechen, Diarrhoe)

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Ikterus, Veränderung der Leberparameter (Erhöhung von ALT (SGPT), AST (SGOT), alkalischer Phosphatase)

Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Muskelhypotonie

Nicht bekannt: Muskuläre Schwäche (Myasthenie), Rhabdomyolyse

Herzerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Hautrötungen, Exanthem, Urtikaria.

Sehr selten: Pigmentpurpura

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Veränderung der Libido, Gynäkomastie, Impotenz

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen, Inkontinenz, Harnretention

Amnesie: Anterograde Amnesie kann bei therapeutischen Dosen auftreten, die Gefahr steigt mit höherer Dosierung an. Amnestische Effekte können mit inadäquaten Verhalten vergesellschaftet sein (siehe Abschnitt 4.4)

Depression: Eine präexistierende Depression kann während Benzodiazepinanwendung demaskiert werden.

Psychiatrische und Paradoxe Reaktionen können auftreten (siehe Abschnitt 4.4)

Abhängigkeit: Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur physischen Abhängigkeit führen und das Absetzen der Therapie kann zu Entzugserscheinungen und Reboundphänomenen führen. Es kann ebenso zur psychischen Abhängigkeit kommen, der Missbrauch von Benzodiazepinen wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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

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
A-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Wie auch bei anderen Benzodiazepinen ist eine Überdosierung von Diazepam im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich, es sei denn, dass es zusammen mit anderen ZNS-wirksamen Substanzen – einschließlich Alkohol – eingenommen wurde. Es sollte daran gedacht werden, dass eine Mehrfachintoxikation vorliegen kann.

Symptome einer Überdosierung

Intoxikationen mit Benzodiazepinen sind gewöhnlich – in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis – durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet.

Das klinisch relevanteste Symptom einer Überdosierung mit Benzodiazepinen ist Atemdepression.

Symptome leichter Überdosierung können z.B. Benommenheit, Somnolenz, geistige Verwirrung, Lethargie, Sehstörungen, undeutliches Sprechen, muskuläre Störungen (Dystonie, Ataxie, Dyskinesie) und Blutdruckabfall sein.

In Fällen hochgradiger Intoxikation können zentrale Atem- und Kreislauf-Depression (Respiratorische Insuffizienz, Zyanose, Hypothermie, Bradykardie, Bewusstseinstörung, Koma) auftreten (Intensivüberwachung erforderlich!). In der Abklingphase der Intoxikation wurden hochgradige Erregungszustände beobachtet.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Eventuell Magenspülung mit Gabe von Aktivkohle unter Schutz der Atemwege bei bewusstseinsgetriebenen Patienten, Kreislaufstabilisierung, Überwachung der respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen auf der Intensivstation.

Zusätzlich kann Flumazenil als Antidot verabreicht werden. Flumazenil darf nur unter engmaschig kontrollierten Bedingungen verabreicht werden. Die kurze Halbwertszeit von Flumazenil (ca. 1 Stunde) verlangt die Überwachung des Patienten nach dem Nachlassen der Wirkung. Es ist unbedingt zu bedenken, dass Flumazenil in Gegenwart von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen (z.B. trizyklische Antidepressiva), nur mit extremer Vorsicht eingesetzt werden darf.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Anxiolytika, Benzodiazepin-Derivate, Diazepam, ATC-Code: N05BA01.

Diazepam ist ein lipidlösliches Benzodiazepin. Seine Aktivität wird vermittelt durch eine Erhöhung der Aktivität der Gammaaminobuttersäure (GABA), einem der wesentlichen Hemmer der Neurotransmitter im Gehirn. Die Funktionen von GABA im Gehirn schließen Wirkungen auf die Schlafinduktion und Kontrolle der neuronalen Erregbarkeit ein mit Wirkungen auf Epilepsie, Angst, Gedächtnis und Schlaf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Diazepam wird nach oraler Administration rasch und fast vollständig vom Magen-/Darmtrakt resorbiert.

Verteilung

Diazepam ist lipidlöslich. Diazepam ist zu ungefähr 98% an Plasmaproteine gebunden. Die maximale Plasmakonzentration tritt nach oraler Administration nach 30-90 Minuten auf und der steady-state wird nach 4-8 Tagen erreicht. Das Distributionsvolumen beträgt annähernd 1,1 l/kg Körpergewicht. Diazepam überwindet die Blut-Hirn-Schranke, die Plazenta und wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es wird in Fettdepots und Gewebe rückresorbiert. Bei wiederholter Dosierung akkumulieren Desmethyl Diazepam und Diazepam.

Biotransformation

Diazepam wird extensiv in der Leber metabolisiert. Es wird zu einem aktiven Metaboliten, Desmethyldiazepam, demethyliert. Desmethyldiazepam wird zu Oxazepam hydroxiliert, welches durch Glukuronidierung konjugiert in den Urin ausgeschieden wird. Diazepam wird auch zu Temazepam metabolisiert.

Elimination

Die Elimination erfolgt hauptsächlich durch Ausscheidung der Metaboliten über die Nieren. Aus dem Blutplasma werden Diazepam und seine Metaboliten nur langsam eliminiert. Die erste Eliminationsphase hat eine Halbwertszeit von 1 Stunde, für die zweite Eliminationsphase ergeben sich Werte von 20 bis 100 Stunden. Die aktiven Metabolite besitzen folgende Halbwertszeiten: N-Desmethyldiazepam 30-100 Stunden, Temazepam 10-20 Stunden, Oxazepam 5-15 Stunden. Bei wiederholter Dosierung von Diazepam überwiegt der Anteil von N-Desmethyldiazepam bei großen interindividuellen Unterschieden. Dieser Hauptmetabolit besitzt eine längere terminale Halbwertszeit als die Muttersubstanz. Bei chronischer Medikation von Diazepam wird die Elimination zusätzlich durch Kumulation verlängert, es treten therapeutisch relevante Serumkonzentrationen des Hauptmetaboliten auf.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit Lebererkrankungen verlängert.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination verlangsamt.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist die Elimination verlangsamt.

Früh- und Neugeborene

Diazepam und sein Hauptmetabolit N-Desmethyldiazepam passieren die Plazenta. Diazepam akkumuliert im fetalen Kompartiment und kann im Blut des Neugeborenen das Dreifache der maternalen Serumkonzentration erreichen. Die Konzentration in der Muttermilch beträgt ca. 10% der maternalen Plasmakonzentration.

Beim Frühgeborenen ist die Elimination wegen der unreifen Leber und Nierenfunktion erheblich verzögert und kann bis zu 10 Tagen betragen.

Wenn Diazepam vor oder unter der Geburt gegeben wurde oder der Mutter vielfach größere Dosen appliziert wurden, sind sowohl bei Früh- wie bei Neugeborenen die Apgar-Werte signifikant erniedrigt, die Häufigkeit von Hyperbilirubinämie signifikant erhöht sowie ausgeprägte Ödeme und Muskelhypotonie („floppy infant“ Syndrom) bis zu 4 Tage nach der Geburt beobachtet worden.

Übergewichtige Patienten

Bei übergewichtigen Patienten tritt während chronischer Dosierung (2 mg/pro Nacht) eine verzögerte Akkumulation auf. Die Akkumulationshalbwertszeit war bei diesen Patienten im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten signifikant prolongiert (7,8 Tage versus 3,1 Tagen); ähnlich war auch die Akkumulationshalbwertszeit von Desmethyldiazepam signifikant prolongiert. Die Eliminationshalbwertszeit war, ohne Änderungen der metabolischen Clearance, bei diesen Patienten ebenfalls prolongiert (82 Stunden versus 32 Stunden). Die verlängerte Halbwertszeit ist durch die große Zunahme des Distributionsvolumens bedingt. Diese Daten zeigen, dass bei übergewichtigen Patienten eine vergleichsweise längere Zeit erforderlich ist, um maximale oder optimale Arzneimittelwirkungen zu erreichen, als bei normalgewichtigen Patienten mit einer chronischen Verabreichung. Ähnlich können auch unerwünschte therapeutische Effekte oder Nebenwirkungen bei übergewichtigen Patienten über prolongierte Perioden, nach Absetzen der Therapie anhalten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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:

Das Missbildungsrisiko bei Einnahme therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen scheint gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten ergaben.

Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung pränatal exponierter Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen liegen vor.

Eine erhöhte Häufigkeit von Malformationen wurde bei den Nachkommen von Mäusen und Hamstern, die während der Trächtigkeit mit Diazepam behandelt wurden, gezeigt, allerdings nur bei Dosierungen, die dutzende bis hunderte Male höher waren, als beim Menschen angewendet. Die am Häufigsten gesehenen Malformationen bei behandelten Mäusen waren Gaumenspalten; Neuralrohrdefekte waren am Häufigsten bei Hamstern. Dabei wurde eine typische Relation zur Abhängigkeit von der Dosierung gezeigt. Studien an Ratten und Kaninchen zeigten im Allgemeinen keine erhöhte Häufigkeit von Malformationen nach Behandlung der trächtigen Muttertiere mit Diazepam in Dosierungen hundertmal höher, als beim Menschen angewendet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid
Glyceroldistearat
Talkum
Povidon
Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke
Lactose-Monohydrat

Gewacalm 5 mg – Tabletten enthalten zusätzlich:
Gelborange S-Lack (E 110)

Gewacalm 10 mg – Tabletten enthalten zusätzlich:
Cochenillerot A-Lack (E 124)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung: 3 Jahre.
Flasche: 5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung: PVC/Aluminium-Blisterpackung.

Flasche: Kappflasche, Weithalsglas aus Braunglas; Verschluss: Cap-Verschluss weiß.

Packungsgrößen: 25 Stück und 50 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Austria GmbH
St.-Peter-Straße 25
4020 Linz
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2 mg-Tabletten: 16.754
5 mg-Tabletten: 16.755
10 mg-Tabletten: 16.756

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.06.1980
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27.02.2014

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

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