

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jedes Zäpfchen enthält 10 mg Diazepam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Zäpfchen

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen

Die Anwendung von **Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen** als Schlafmittel ist nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig die 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.

- Zur Prämedikation vor chirurgischen oder diagnostischen Eingriffen
- Zur Behandlung von Zuständen mit erhöhtem Muskeltonus

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

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 Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Behandlungsbedürftige Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände
Ambulante Therapie

In der Regel sollte die Behandlung mit 1 Zäpfchen zu 5 mg Diazepam pro Tag begonnen werden.

Können bei dieser Dosierung die gewünschten Wirkungen nicht erzielt werden, so kann die Dosis vom Arzt auf 1 Zäpfchen **Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen** (entsprechend 10 mg Diazepam) gesteigert werden.

Der Schwerpunkt der Behandlung ist auf den Abend zu legen.

Höhere Dosierungen sind nur in seltenen Fällen notwendig (z. B. psychiatrische und neurologische Erkrankungen) und erfolgen in der Regel nur unter stationären Bedingungen.

Stationäre Behandlung

Bei schweren Spannungs-, Erregungs-, Angst- und Unruhezuständen kann die Dosis schrittweise auf 3–6-mal täglich 1 Zäpfchen **Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpf-**

chen (entsprechend 30–60 mg Diazepam pro Tag), verteilt auf 3–6 Einzelgaben, gesteigert werden.

Behandlung von Zuständen mit erhöhtem Muskeltonus:Zur Anfangsbehandlung

2–4-mal täglich 1 Zäpfchen zu 5 mg Diazepam oder 1–2-mal täglich 1 Zäpfchen **Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen** (entsprechend 10–20 mg Diazepam pro Tag, verteilt auf mehrere Einzelgaben).

Zur Fortsetzung der Behandlung

1–2-mal täglich 1 Zäpfchen zu 5 mg Diazepam.

Prämedikation für diagnostische oder chirurgische Eingriffe in Anästhesiologie und Chirurgie/postoperative Medikation
Am Vorabend der Operation

Erwachsene erhalten 1–2 Zäpfchen **Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen** (entsprechend 10–20 mg Diazepam).

Nach der Operation

Erwachsene erhalten 1 Zäpfchen zu 5 mg Diazepam oder 1 Zäpfchen **Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen** (entsprechend 5–10 mg Diazepam), ggf. ist Wiederholung möglich.

Besondere Patientengruppen

Ältere oder geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Ateminsuffizienz sowie eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sowie Kinder ab 7 Jahre und Jugendliche bis 14 Jahre erhalten in der Regel die Hälfte der oben angegebenen Tagesdosierung, d. h. maximal 1 Zäpfchen zu 5 mg Diazepam (siehe Abschnitt 4.4).

Art und Dauer der Anwendung

Zäpfchen in den After einführen.

Die Anwendungsdauer sollte so kurz wie möglich sein und einschließlich Absetzphase einen Monat nicht überschreiten.

Bei akuten Krankheitsbildern sollte die Anwendung von Diazepam auf Einzelgaben oder wenige Tage beschränkt werden.

Bei chronischen Krankheitsbildern richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Nach 2-wöchiger täglicher Anwendung sollte vom Arzt durch eine schrittweise Verringerung der Dosis geklärt werden, ob eine weitere Behandlung mit Diazepam angezeigt ist.

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

Bei längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) sollte beim Absetzen von **Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen** die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Diazepam, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei zerebellaren und spinalen Ataxien darf **Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen** nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Eine Therapie von Kindern und Jugendlichen mit **Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen** sollte nur bei zwingender Indikation erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Nach ambulanter Anwendung zu diagnostischen Zwecken sollte der Patient erst nach 1 Stunde und nur in Begleitung nach Hause entlassen werden. Weiterhin ist der Patient anzuweisen, keinen Alkohol einzunehmen.

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

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

Risikopatienten

Benzodiazepine werden nicht zur primären Behandlung von Psychosen empfohlen.

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

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

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

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

Patienten mit Abhängigkeit von Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das zentrale Nervensystem einschließlich Alkohol sollten, außer bei akuten Entzugsreaktionen, nicht mit Diazepam behandelt werden.

Toleranzentwicklung

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

Abhängigkeitsentwicklung

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit führen. Dies gilt nicht nur für die missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern auch bereits für den therapeutischen Dosierungsbereich. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Auch bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht.

Eine ununterbrochene, länger als 4 Wochen dauernde Anwendung sollte vermieden werden, da sie zur Abhängigkeit führen kann.

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

Absetzerscheinungen/Entzugssymptome

Insbesondere beim Beenden einer längeren Behandlung kann es zu Entzugssymptomen kommen. Diese können sich in Schlafstörungen, vermehrtem Träumen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Schwitzen, Zittern, Stimmungswechsel, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Verwirrheitszustände, Depersonalisation, Derealisation, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, epileptische Anfälle, Halluzinationen und symptomatische Psychosen (z. B. Entzugsdelir).

Auch beim plötzlichen Beenden einer kürzeren Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Diazepam führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und Unruhe möglich.

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

Es ist angebracht, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren und ihm die all-

mähliche Verringerung der Dosis genau zu erklären. Darüber hinaus ist es wichtig, dass dem Patienten die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewusst ist, wodurch die Angst vor solchen Symptomen – falls sie beim Absetzen des Arzneimittels auftreten sollten – verringert werden kann.

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass (meist einige Stunden) nach Arzneimittelanwendung unter Umständen Handlungen ausgeführt werden, an die sich der Patient später nicht erinnern kann.

Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosierung und kann durch eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer (7–8 Stunden) verringert werden.

Psychische und „paradoxe“ Reaktionen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

- Sedativa, Hypnotika, Narkoanalgetika, Anästhetika
- Neuroleptika
- Antiepileptika
- Anxiolytika
- sedierende Antihistaminika
- Antidepressiva, Lithium-Präparate
- 4-Hydroxybutansäure (Natriumoxybat)
- HIV-Protease Inhibitoren

Dies gilt insbesondere auch für gleichzeitigen Alkoholgenuß, durch den die Wirkungen von Diazepam in nicht voraussehbarer Weise verändert und verstärkt werden können.

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

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

Bei Rauchern kann die Ausscheidung von Diazepam beschleunigt werden.

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

Diazepam kann die Wirkung von Levodopa hemmen.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Falls Diazepam bei einer Patientin im reproduktionsfähigen Alter angewendet wird, sollte diese darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht, oder eine Schwangerschaft vermutet.

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft sollte Diazepam nur in Ausnahmefällen bei zwingender Indikation – nicht in hohen Dosen oder über einen längeren Zeitraum – angewendet werden.

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.

Das Missbildungsrisiko beim Menschen nach Anwendung therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft scheint gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten ergaben.

Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen liegen vor.

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

Wenn aus zwingenden Gründen Diazepam in hohen Dosen während der Spätschwan-

gerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie Ateminsuffizienz, Hypothermie, Hyperaktivität, Erregbarkeit, Hypotonie, herabgesetzter Muskeltonus und Trinkschwäche (Floppy-Infant-Syndrom) zu erwarten.

Stillzeit

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

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100, < 1/10
gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
sehr selten	≤ 1/10.000
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Appetitzunahme

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Niedergeschlagenheit (Depression), Änderung des sexuellen Bedürfnisses (Zunahme oder Abnahme der Libido)

Beim Auftreten von Halluzinationen und Psychosen sowie „paradoxe“ Reaktionen, wie z.B. akute Erregungszustände, Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitation), Nervosität, Feindselig-

keit, Angstzustände, Suizidalität, Schlaflosigkeit, Wutanfälle, vermehrte Muskelkrämpfe, Albträume und lebhaftere Träume, sollte die Behandlung mit Diazepam beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit vorbestehender depressiver Erkrankung kann die Symptomatik verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Diazepam besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential. Bereits bei täglicher Anwendung über wenige Wochen ist die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung gegeben. Dies gilt nicht nur für den missbräuchlichen Gebrauch besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Beenden der Therapie mit Diazepam können Absetzerscheinungen (z. B. Rebound-Phänomene) bzw. Entzugssymptome auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Therapie mit Benzodiazepinen ist allgemein zu beachten, dass sich eine Entzugssymptomatik einstellen kann, wenn der Patient auf ein Benzodiazepin mit einer deutlich kürzeren Eliminationshalbwertszeit wechselt.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Unerwünscht starke Tages-sedierung sowie Müdigkeit (Schläfrigkeit, Mattigkeit, Benommenheit, verlängerte Reaktionszeit), Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Ataxie, Verwirrtheit, anterograde Amnesie

Nicht bekannt: Tremor

Am Morgen nach der abendlichen Verabreichung können Überhangseffekte (Konzentrationsstörung und Restmüdigkeit) die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen.

Eine anterograde Amnesie kann bei einer Behandlung mit Benzodiazepinen in therapeutischen Dosierungen auftreten. Das Risiko des Auftretens dieser Nebenwirkung steigt mit höheren Dosierungen. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4).

In hoher Dosierung und bei längerer Anwendung von Diazepam können reversible Störungen, wie verlangsamtes oder undeutliches Sprechen (Artikulationsstörung) und Bewegungs- und Gangunsicherheit, auftreten.

Augenerkrankungen

In hoher Dosierung und bei längerer Anwendung von Diazepam können reversible Sehstörungen (Diplopie, verschwommenes Sehen, Nystagmus) auftreten.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Vertigo

Herzkrankungen

Gelegentlich: Bradykardie

Nicht bekannt: Arrhythmie, Herzversagen einschließlich Herzstillstand

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie, Kreislaufabfall

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums

Gelegentlich: Glottisspasmen, Brustschmerzen, Atemdepression einschließlich Atemstillstand.

Die atemdepressive Wirkung kann bei Atemwegsobstruktion und bei Patienten mit Hirnschädigungen verstärkt in Erscheinung treten. Dies ist besonders bei gleichzeitiger Kombination mit anderen zentral wirksamen Substanzen zu beachten (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Beschwerden, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit

Nicht bekannt: Vermehrter Speichelfluss

Bei mehrtägiger Verabreichung des Arzneimittels in sehr hoher Dosierung kann es zu kolikartigen Bauchschmerzen und Durchfall kommen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Allergische Hautreaktionen (wie z. B. Pruritus, Urtikaria, Hautausschlag)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnverhaltung

Nicht bekannt: Inkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Zyklusstörungen bei Frauen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Sturzgefahr

Bei älteren Patienten wurde unter Benzodiazepin-Behandlung ein erhöhtes Risiko für Stürze und Frakturen beobachtet.

Bei längerer oder wiederholter Anwendung von Diazepam kann es zur Toleranzentwicklung kommen.

Untersuchungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation sollte an das Vorliegen einer Mehrfach-Intoxikation durch mögliche Anwendung mehrerer Arz-

neimittel, beispielsweise in suizidaler Absicht, einbezogen werden. Die Symptome einer Überdosierung treten verstärkt unter dem Einfluss von Alkohol und/oder anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln auf.

a) Symptome einer Überdosierung

Symptome leichter Überdosierung können z. B. Verwirrtheit, Somnolenz, Ataxie, Dysarthrie, Hypotonie und Muskelschwäche sein.

In Fällen hochgradiger Intoxikation kann es zu einer zentralen Depression der Herz-Kreislauf- und Atemfunktionen (Zyanose, Bewusstlosigkeit bis hin zum Atemstillstand, Herzstillstand) kommen (Intensivüberwachung!).

In der Abklingphase können hochgradige Erregungszustände vorkommen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Neben der Kontrolle von Atmung, Pulsfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur sind im Allgemeinen i. v.-Flüssigkeitersatz sowie unterstützende Maßnahmen und Bereitstellung von Notfallmaßnahmen für evtl. eintretende Atemwegsobstruktionen indiziert (erforderlichenfalls Intensivüberwachung). Bei Hypotonie können Sympathomimetika verabreicht werden. Bei Ateminsuffizienz, die auch durch periphere Muskelrelaxierung bedingt sein kann, ist assistierte Beatmung angezeigt. Morphinantagonisten sind kontraindiziert.

Aufgrund der hohen Plasma-Eiweiß-Bindung und des großen Verteilungsvolumens dürfen forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Diazepam-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

Hinweis:

Flumazenil ist für die Aufhebung der zentral dämpfenden Wirkung von Benzodiazepinen angezeigt. Es wird daher bei folgenden Indikationen verwendet:

- Beendigung der durch Benzodiazepine eingeleiteten und aufrechterhaltenen Nar-kose bei stationären Patienten
- Aufhebung der durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedation im Rahmen therapeutischer Maßnahmen bei stationären Patienten

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Diazepam ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepine mit ausgeprägten spannungs-, erregungs- und angstdämpfenden Eigenschaften sowie sedierenden und hypnotischen Effekten. Darüber hinaus zeigt Diazepam in höheren Dosen den Muskeltonus dämpfende und antikonvulsive Wirkungen. Diazepam bindet an spezifische Rezeptoren im Zentralnervensystem sowie in einzelnen peripheren Organen. Die Benzodiazepinrezeptoren im Zentralnervensystem stehen in enger funktioneller Verbindung mit den Rezeptoren des GABA-ergen Transmittersystems.

Nach Bindung an den Benzodiazepinrezeptor verstärkt Diazepam die hemmende Wirkung der GABA-ergen-Übertragung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, maximale Plasmakonzentration
Nach rektaler Applikation ist die Resorption von Diazepam unvollständig. Maximale Plasmakonzentrationen werden bei Diazepamhaltigen Zäpfchen bei erheblichen interindividuellen Schwankungen nach 2–5 Stunden erreicht.

Proteinbindung
Die Plasmaproteinbindung liegt bei 95–99 %.

Biotransformation, Elimination
Der Abbau von Diazepam erfolgt hauptsächlich in der Leber zu den ebenfalls pharmakologisch aktiven Metaboliten N-Desmethyldiazepam (Nordazepam), Temazepam und Oxazepam, die im Harn als Glukuronide erscheinen. Nur 20 % der Metabolite treten in den ersten 72 Stunden im Harn auf.

Die aktiven Metabolite besitzen folgende Plasmahalbwertszeiten:

N-Desmethyldiazepam	30–100 h
Temazepam	10–20 h
Oxazepam	5–15 h

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 und es treten therapeutisch relevante Serumkonzentrationen des Hauptmetaboliten auf.

Aus dem Blutplasma werden Diazepam und sein Hauptmetabolit nur sehr langsam eliminiert. In Abhängigkeit von Alter und Leberfunktion ergeben sich Werte zwischen 20 und 100 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal, teilweise auch biliär. Sie ist ebenfalls vom Alter sowie der Leber- und Nierenfunktion abhängig. Diazepam wird vom Neugeborenen wesentlich langsamer metabolisiert und eliminiert als von Kindern oder Erwachsenen.

Bei alten Menschen ist die Elimination um den Faktor 2 bis 4 verlangsamt. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination ebenfalls verlangsamt. Bei Patienten mit Lebererkrankungen (Leberzirrhose, Hepatitis) verlangsamt sich die Elimination um den Faktor 2.

Liquorgängigkeit
Diazepam ist lipophil und gelangt rasch mit seinem aktiven Hauptmetaboliten in die cerebrospinale Flüssigkeit.

Plazentagängigkeit, Laktation
Diazepam und sein Hauptmetabolit N-Desmethyldiazepam passieren die Plazenta und werden in die Muttermilch sezerniert. Diazepam kumuliert im fetalen Kompartiment und kann im Blut des Neugeborenen das Dreifache der maternalen Serumkonzentration erreichen.

Beim Frühgeborenen ist die Elimination wegen der unreifen Leber- und Nierenfunktion erheblich verzögert und kann bis zu 10 Tage 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 bis zu 4 Tage nach der Geburt beobachtet worden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Siehe Abschnitt 4.9

Chronische Toxizität
Untersuchungen an verschiedenen Tierarten ergaben keine Hinweise auf substanzbedingte Organveränderungen.

Mutagenität
Mehrere Untersuchungen zur Genotoxizität lieferten schwache Hinweise auf ein mutagenes Potenzial in hohen Konzentrationen, die jedoch weit oberhalb der therapeutischen Dosierung beim Menschen liegen.

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

Reproduktionstoxizität
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. Das Missbildungsrisiko bei Anwendung 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 der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen liegen vor (siehe Abschnitt 4.6).

Ergebnisse tierexperimenteller Studien
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 Extremitätenmissbildungen. 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

Cellulosepulver, Hochdisperses Siliciumdioxid, Mittelkettige Triglyzeride, Hartfett.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Zäpfchen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6776953.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
8. Juli 1993

Datum der Verlängerung der Zulassung:
16. Dezember 2009

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln

Benzodiazepine sind Arzneistoffe, die überwiegend zur vorübergehenden Behandlung schwerer Angstzustände, Schlafstörungen sowie zur Behandlung von Muskelverspannungen und Epilepsien eingesetzt werden. Nach bisherigen Erkenntnissen werden Benzodiazepine zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet, was zu einer Abhängigkeitsentwicklung führen kann. Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung an. Neben ihrem Abhängigkeitspotential haben Benzodiazepine weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, z. B. Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation (Rebound-Schlaflosigkeit, Rebound-Angst, delirante Syndrome, Krämpfe), Gedächtnisstörungen sowie neuropsychiatrische Nebenwirkungen. Sie können auch die pharmakokinetischen Eigenschaften anderer Arzneistoffe beeinflussen. Neben der Abhängigkeitsentwicklung gibt auch der Missbrauch von Benzodiazepinen seit längerem Anlass zur Besorgnis.

Deshalb sind von den verordnenden Ärzten die folgenden Richtlinien zu beachten, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemein-

schaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden:

1. Sorgfältige Indikationsstellung!
2. Bei Patienten mit einer Abhängigkeitsanamnese ist besondere Vorsicht geboten. In der Regel keine Verschreibung.
3. In der Regel kleinste Packungseinheit verordnen.
4. In möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung verordnen. Dosis möglichst frühzeitig reduzieren bzw. Dosierungsintervall in Abhängigkeit von der Wirkungsdauer vergrößern.
5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!
6. Innerhalb der Therapiedauer möglichst frühzeitig schrittweise Dosisreduktion (Ausschleichen) bzw. Vergrößerung des Dosierungsintervalls, um Entzugssymptome, wie z. B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle zu vermeiden.
7. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
8. Verordnungen von Benzodiazepinen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgestellt und dem Patienten persönlich ausgehändigt werden.
9. Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformation sowie der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
10. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen

Für **Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen** wurde im Jahr 1988 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 22 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Untersucher

LAB, Gesellschaft für Pharmakologische Untersuchungen mbH & Co., Neu-Ulm

Studiendurchführung

Klinik: 18.03.1988 – 16.04.1988

Analytik: 20.07.1988 – 06.09.1988

Studiendesign

22 Probanden (alle männl.), mittleres Alter 32 Jahre (min. 18 Jahre, max. 48 Jahre), mittleres Körpergewicht 74 kg (min. 62 kg, max. 85 kg), mittlere Körpergröße 178 cm (min. 164 cm, max. 191 cm), randomisiert, single-dose, cross-over; Messzeitraum 168 Stunden (entspr. ca. 3,5 [Diazepam] bzw. 1,5 [Desmethyldiazepam] terminalen Halbwertszeiten), 20 Messzeitpunkte; Auswaschphase 21 Tage (entspr. ca. 10 [Diazepam] bzw. 4,5 [Desmethyldiazepam] terminalen Halbwertszeiten).

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von **Diazepam** nach Einmalgabe von 1 Zäpfchen **Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen** bzw. Referenzpräparat:

	Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	95,60 ± 33,71	107,41 ± 30,25
t_{max} [h]	6,41 ± 3,13	4,75 ± 2,10
AUC [h × ng/ml]	4151,6 ± 2735,1	4239,5 ± 2506,3

Pharmakokinetische Parameter von **N-Desmethyldiazepam** nach Einmalgabe von 1 Zäpfchen **Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen** bzw. Referenzpräparat:

	Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	27,15 ± 10,65	28,15 ± 9,50
t_{max} [h]	61,14 ± 28,63	62,86 ± 35,17
AUC [h × ng/ml]	2954,7 ± 1040,5	3004,6 ± 839,5

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW arithmetischer Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildungen 1 und 2

Statistische Bewertung

● Diazepam
 AUC
 Quotient d. arithm. Mittel: 0,98

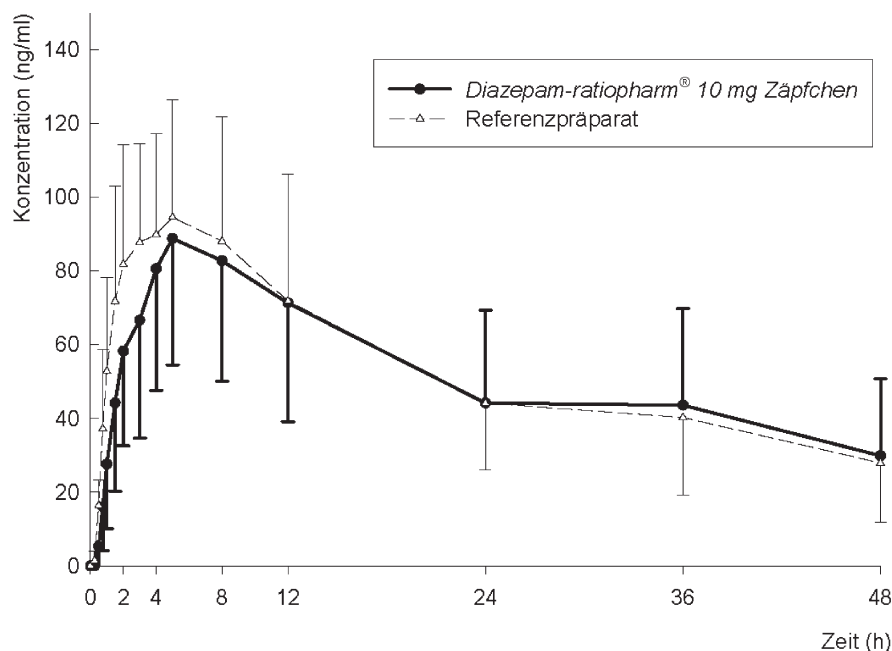


Abb. 1: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Diazepam** nach Einmalgabe von 1 Zäpfchen **Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen** bzw. Referenzpräparat.

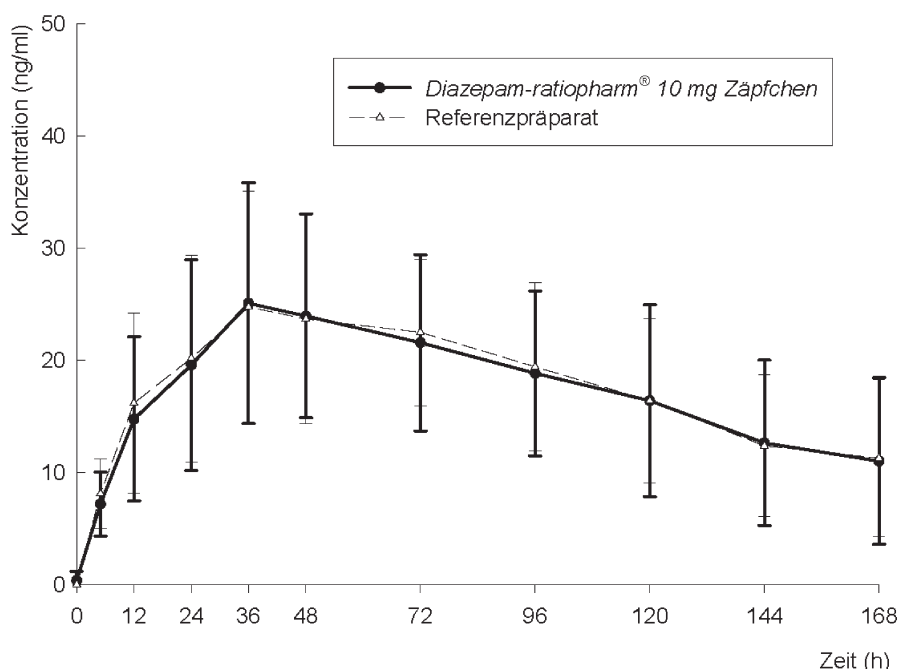


Abb. 2: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **N-Desmethyldiazepam** nach Einmalgabe von 1 Zäpfchen **Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen** bzw. Referenzpräparat.

90-%-Konfidenzintervall (ANOVA, Lognormalverteilung):	0,87 – 1,09	Differenz d. arithm. Mittel: 1,66 h
C_{max}		Differenz d. arithm. Mittel in % des Dosisintervalls: 20,8 – 6,9
Quotient d. geom. Mittel: 90-%-Konfidenzintervall (ANOVA, Lognormalverteilung):	0,89	● N-Desmethyldiazepam
t_{max}		AUC
Arithm. Mittelwert		Quotient d. arithm. Mittel: 0,98
Testpräparat: 6,41 h		90-%-Konfidenzintervall (ANOVA, Lognormalverteilung): 0,88 – 1,09
Arithm. Mittelwert		C_{max}
Referenzpräparat: 4,75 h		Quotient d. geom. Mittel: 0,96
Empfohlenes Dosisintervall: 8 – 24 h		90-%-Konfidenzintervall (ANOVA, Lognormalverteilung): 0,85 – 1,08

**Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen**

t_{\max}	
Arithm. Mittelwert	
Testpräparat:	61,14 h
Arithm. Mittelwert	
Referenzpräparat:	62,86 h
Empfohlenes Dosisintervall:	8–24 h
Differenz d. arithm. Mittel:	– 1,72 h
Differenz d. arithm. Mittel	
in % des Dosisintervalls:	21,5–7,2

***Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz-
entscheid***

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von
Diazepam-ratiopharm® 10 mg Zäpfchen
im Vergleich zum Referenzpräparat:

- Diazepam: 97,9 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten)
- N-Desmethyldiazepam: 98,3 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten)

Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat)