



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Diazepam Temmler 5 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette Diazepam Temmler 5 mg Tabletten enthält 5 mg Diazepam.

Sonstige Bestandteile:

Jede Tablette enthält u. a. Lactose (als Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Diazepam Temmler 5 mg Tabletten sind weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

Der Einsatz von Diazepam Temmler 5 mg Tabletten 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.

- Zur Prämedikation vor chirurgischen oder diagnostischen Eingriffen/postoperative Medikation.
- Zur Behandlung von Zuständen mit erhöhtem Muskeltonus.

4.2 Dosierung, Art und Dauer 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.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierempfehlungen:

- Behandlungsbedürftige Spannungs-, Erregungs-, und Angstzustände

Ambulante Therapie:

In der Regel sollte die Behandlung mit 1 Tablette Diazepam Temmler 5 mg Tabletten pro Tag (entsprechend 5 mg Diazepam), in 1–2 Gaben (z.B. morgens und/oder abends), begonnen werden. Können bei dieser Dosierung die gewünschten Wirkungen nicht erzielt werden, so kann die Dosis auf bis zu 2 Tabletten Diazepam Temmler 5 mg Tabletten (entsprechend 10 mg Dia-

zepam), verteilt auf 1–2 (evtl. mehrere) Gaben, gesteigert werden.

Der Schwerpunkt der Behandlung ist auf den Abend zu verlegen.

Höhere Dosierungen sind nur in seltenen Fällen notwendig (z.B. psychiatrische und neurologische Erkrankungen) und sollten in der Regel nur stationär verabreicht werden.

Stationäre Behandlung:

Bei schweren Spannungs-, Erregungs-, und Angstzuständen kann die Dosis schrittweise auf 3–6 mal 2 Tabletten Diazepam Temmler 5 mg Tabletten (entsprechend 30–60 mg Diazepam) pro Tag, gesteigert werden.

- Behandlung von Zuständen mit erhöhtem Muskeltonus

Zur Anfangsbehandlung erhalten Erwachsene 2–4 mal 1 Tablette Diazepam Temmler 5 mg Tabletten (entsprechend 10–20 mg Diazepam) pro Tag.

Zur Fortsetzung der Behandlung werden 1–2 mal 1 Tablette Diazepam Temmler 5 mg Tabletten (entsprechend 5–10 mg Diazepam) pro Tag eingenommen.

- Prämedikation für diagnostische oder chirurgische Eingriffe in Anästhesiologie und Chirurgie/postoperative Medikation

Am Vorabend der Operation:

Erwachsene erhalten 2–4 Tabletten Diazepam Temmler 5 mg Tabletten (entsprechend 10–20 mg Diazepam)

Nach der Operation:

Erwachsene erhalten 1–2 Tabletten Diazepam Temmler 5 mg Tabletten (entsprechend 5–10 mg Diazepam), ggf. ist Wiederholung möglich.

Besondere Dosierungshinweise:

Ältere oder geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atemstörungen sowie eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sowie Kinder über 3 Jahre und Jugendliche bis 14 Jahre erhalten in der Regel die Hälfte der oben angegebenen Tagesdosierung, d.h. anfangs ½ Tablette Diazepam Temmler 5 mg Tabletten pro Tag (entsprechend 2,5 mg Diazepam) bis maximal 1 Tablette Diazepam Temmler 5 mg Tabletten (entsprechend 5 mg Diazepam).

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind teilbar.

Die Tabletten werden tagsüber, unabhängig von den Mahlzeiten, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

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.

Bei akuten Krankheitsbildern ist die Anwendung von Diazepam Temmler 5 mg Tabletten auf Einzelgaben oder wenige Tage zu beschränken.

Bei chronischen Krankheitsbildern richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Nach zweiwöchiger täglicher Ein-

nahme sollte vom Arzt durch eine schrittweise Verringerung der Dosis geklärt werden, ob eine weitere Behandlung mit Diazepam Temmler 5 mg Tabletten angezeigt ist. Jedoch sollte die Behandlungsdauer 4 Wochen nicht überschreiten.

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

Bei längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) sollte beim Absetzen von Diazepam Temmler 5 mg Tabletten die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen (siehe Nebenwirkungen).

Zur Vorbereitung von chirurgischen und diagnostischen Eingriffen sowie zur Behandlung von Zuständen mit erhöhtem Muskeltonus werden Diazepam Temmler 5 mg Tabletten im Allgemeinen kurzfristiger angewendet.

4.3 Gegenanzeigen

Diazepam Temmler 5 mg Tabletten dürfen nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Abhängigkeitsanamnese (siehe Abschnitt 4.4)
- akuter Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- sowie Psychopharmakaintoxikation (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium)
- Myasthenia gravis
- schwerer Ateminsuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- schwerer Leberinsuffizienz
- Neugeborenen und Säuglingen bis zum Alter von 6 Monaten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diazepam Temmler 5 mg Tabletten dürfen nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- zerebellaren und spinalen Ataxien.

Benzodiazepine wie Diazepam sollten Kindern und Jugendlichen nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden.

Nicht alle Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände bedürfen einer medikamentösen Therapie. Sie sind häufig Folgeerscheinungen körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine gezielte Behandlung der Grundkrankheit beeinflusst werden.

Zu Beginn der Therapie sollte die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrolliert werden, um evtl. 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 Nieren- oder Leberfunktion. Weiterhin sollten den Patienten unter Berücksichtigung der spezifischen Lebenssituation (z.B. Be-



rufsttigkeit) genaue Verhaltensanweisungen für den Alltag gegeben werden.

Diazepam Temmler 5 mg Tabletten sollten nicht gleichzeitig mit Alkohol und/oder Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das zentrale Nervensystem eingenommen werden. Die gleichzeitige Einnahme kann die Wirkungen von Diazepam Temmler 5 mg Tablettenverstrken und möglicherweise zu tiefer Sedierung und klinisch relevanter Herz-Kreislauf- und/oder Atemdepression führen (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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).

Obwohl eine Blutdrucksenkung nicht häufig auftritt, sollte Diazepam mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen ein Blutdruckabfall kardiale Komplikationen auslösen könnte. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten.

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

Bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr, insbesondere bei nchtllichem Aufstehen, Vorsicht geboten.

Eine niedrigere Dosis wird auch für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz auf Grund 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 Entzugssymptomen, nicht mit Diazepam Temmler 5 mg Tabletten behandelt werden.

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme 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.

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, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Auch beim plötzlichen Beenden einer kürzeren Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Diazepam Temmler 5 mg Tabletten führten, in verstrakter 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 (max. 4 Wochen) und ihm die allmähliche 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 Medikaments auftreten sollten – verringert werden kann.

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass (meist einige Stunden) nach Medikamenteneinnahme 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 Pa-

tienten oder Kindern, zu psychischen sowie sogenannten „paradoxen“ Reaktionen kommen (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Weitere Hinweise

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Diazepam Temmler 5 mg Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Diazepam Temmler 5 mg Tabletten 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

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 kann die muskelrelaxierende Wirkung verstärkt werden – insbesondere bei älteren Patienten und bei höherer Dosierung (Sturzgefahr!).

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 Rauchern kann die Ausscheidung von Diazepam beschleunigt werden.

Theophyllin hebt in niedriger Dosierung die durch Diazepam Temmler 5 mg Tabletten bewirkte Beruhigung auf.



Diazepam kann die Wirkung von Levodopa hemmen.

In seltenen Fällen kann durch Diazepam Temmler 5 mg Tabletten 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 Temmler 5 mg Tabletten noch mit möglichen Wechselwirkungen gerechnet werden.

Bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln stehen wie z.B. zentral wirksamen Antihypertonika, Beta-blockern, Antikoagulantien, herzwirksamen Glykosiden, Antidiabetika sind Art und Umfang von Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar. Der behandelnde Arzt sollte vor Gabe von Diazepam Temmler 5 mg Tabletten abklären, ob entsprechende Dauerbehandlungen bestehen. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung des Präparates, insbesondere zu Beginn der Behandlung, besondere Vorsicht geboten.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Diazepam und HIV-Protease Inhibitoren ist das Risiko einer verlängerten Sedierung erhöht.

Eine gleichzeitige Einnahme von Natriumoxybat zusammen mit Benzodiazepinen sollte vermieden werden, da Benzodiazepine die Atemdepression weiter verstärken können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Falls Diazepam Temmler 5 mg Tabletten einer Patientin im gebärfähigen Alter verschrieben 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 sollten Diazepam Temmler 5 mg Tabletten nur in Ausnahmefällen bei zwingender Indikation – nicht in hohen Dosen oder über einen längeren Zeitraum – angewendet werden.

Das Missbildungsrisiko bei Einnahme 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, liegen vor.

Bei der Einnahme von Diazepam in der Schwangerschaft in hohen Dosen oder über einen längeren Zeitraum kann es durch Gewöhnung und Abhängigkeit zu postnatalen Entzugssymptomen beim Kind kommen (Hyperaktivität, Erregbarkeit, Hypotonie, schwacher Saugreflex, Ateminsuffizienz etc.). Eine Anwendung zum

Geburtszeitpunkt kann zum Auftreten des „Floppy-Infant-Syndroms“ führen.

Stillzeit

Diazepam Temmler 5 mg Tabletten sollten nicht während der Stillzeit angewendet werden, da es in die Muttermilch übertritt. 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 sollte abgestellt werden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit 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 gefährvolle 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 Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000 - < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen von Diazepam Temmler 5 mg Tabletten sind häufig – abhängig von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten und der eingenommenen 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.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Bei Patienten mit vorbestehender depressiver Erkrankung kann die Symptomatik verstärkt werden.

Beim Auftreten von Halluzinationen sowie „paradoxe“ Reaktionen wie z.B. akute Erregungszustände, Unruhe (Agitation), Nervosität, Feindseligkeit, Reizbarkeit, Angst, Suizidalität, Schlaflosigkeit, Alpträume und lebhaftere Träume, Wutanfälle und vermehrten Muskelspasmen sollte die Behandlung mit Diazepam Temmler 5 mg Tabletten beendet werden.

Am Morgen nach der abendlichen Einnahme können Überhangseffekte (Konzentrationsstörung, Restmüdigkeit) die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen.

Unter der Behandlung mit Benzodiazepinen sind ferner aufgetreten: EEG-Veränderungen, Blutbildveränderungen einschließlich Agranulozytose, Fieber, Stupor, Orientierungsstörungen und Euphorie.

In hoher Dosierung und bei längerer Anwendung von Diazepam Temmler 5 mg Tabletten können reversible Störungen, wie undeutliches und langsames Sprechen (Artikulationsstörungen), Sehstörungen (Diplopie, verschwommenes Sehen, Nystagmus), Bewegungs- und Gangunsicherheit, auftreten.

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).

Bei längerer oder wiederholter Anwendung von Diazepam Temmler 5 mg Tabletten kann es zur Toleranzentwicklung kommen.

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

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 (siehe auch Abschnitt 5.2).

Durch plötzliches Absetzen des Arzneimittels nach längerer täglicher Anwendung, können nach etwa 2–4 Tagen Schlafstörungen und vermehrte Träumen auftreten. Angst, Spannungszustände sowie Erregung und innere Unruhe können sich verstärkt wieder einstellen. Die Symptomatik kann sich in Zittern und Schwitzen äußern und sich bis zu bedrohlichen körperlichen (wie z.B. Krampfanfälle) und seelischen Reaktionen wie symptomatische Psychosen (z.B. Entzugsdelir) steigern. Daher ist die Behandlung ausschleichend zu beenden.

Diazepam Temmler 5 mg Tabletten besitzen 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.

Die atemdepressive Wirkung kann bei Atemwegobstruktion 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).



MedDRA Systemorganklassen	Häufigkeit	Unerwünschte Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Appetitzunahme
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Verwirrtheit
	Gelegentlich	Niedergeschlagenheit (Depression); Zu- oder Abnahme des geschlechtlichen Bedürfnisses
	Nicht bekannt	Konzentrationsstörungen; verringerte Aufmerksamkeit; emotionale Dämpfung
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	unerwünscht starke Tagessedierung sowie Müdigkeit (Schläfrigkeit, Mattigkeit, Benommenheit, verlängerte Reaktionszeit); Schwindelgefühl; Kopfschmerzen; Ataxie; anterograde Amnesie
	Nicht bekannt	Somnolenz; Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Nicht bekannt	Vertigo
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Bradykardie
	Nicht bekannt	Arrhythmie; Herzversagen einschließlich Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Blutdruckabfall; Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Atemdepression (einschließlich Atemstillstand); Glottisspasmen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit; Erbrechen; Oberbauchbeschwerden; Obstipation; Diarrhoe; Mundtrockenheit; vermehrter Speichelfluss
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	allergische Hautveränderungen (z. B. Juckreiz, Hautrötung, Hautausschlag)
	Nicht bekannt	Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Harnverhaltung
	Nicht bekannt	Inkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	bei Frauen Störungen der Regelblutung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Brustschmerzen
	Nicht bekannt	Sturzgefahr
Untersuchungen	Nicht bekannt	Erhöhte Werte für Transaminasen und für die alkalische Phosphatase; Veränderung des Pulsschlags

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation sollte an das Vorliegen einer Mehrfach-Intoxikation durch mögliche Einnahme mehrerer Arzneimittel, beispielsweise in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Die Symptome einer Überdosierung treten verstärkt unter dem Einfluss von Alkohol und anderen zentral dämpfenden Mitteln auf.

a) Symptome einer Überdosierung

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

In Fällen hochgradiger Intoxikation kann es zu einer Depression vitaler Funktionen

kommen, vor allem des Atemzentrums (Atem- und Kreislaufdepressionen, Zyanose, Bewusstlosigkeit bis hin zu Atemstillstand, Herzstillstand).

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. Flüssigkeitsergänzung sowie unterstützende Maßnahmen und Bereitstellung von Notfallmaßnahmen für evtl. eintretende Atemwegsobstruktionen indiziert (erforderlichenfalls Intensivüberwachung).

Eine weitere Resorption ist durch geeignete Maßnahmen wie z. B. die Gabe von Aktivkohle innerhalb der ersten 1–2 Stunden zu verhindern. Bei schlaftrigen Patienten, die mit Aktivkohle behandelt werden, ist es unbedingt notwendig, die Atemwege freizuhalten. Im Falle einer Mehrfachintoxikation kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Dies wird jedoch nicht als eine Routinemaßnahme empfohlen.

Bei Hypotonie können Sympathomimetika verabreicht werden. Bei Ateminsuffizienz, die auch durch periphere Muskelrelaxierung bedingt sein kann, assistierte Beatmung. Morphinantagonisten sind kontraindiziert.

Hämodialyse oder Peritonealdialyse wurden bislang in der Literatur nicht beschrieben. Es ist anzunehmen, dass forcierte Diurese und Dialysemassnahmen aufgrund der hohen Eiweißbindung und des großen Verteilungsvolumens bei reinen Diazepam-Vergiftungen wenig wirksam sind.

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 Narkose 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/Benzodiazepine
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 Trans-



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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Diazepam zeigen eine große interindividuelle Variabilität.

- Resorption, maximale Plasmakonzentration:

Nach oraler Applikation von Tabletten wird Diazepam rasch und nahezu vollständig resorbiert.

Maximale Plasmakonzentrationen werden etwa 1 Stunde nach der Applikation erreicht.

Bei regelmäßiger täglicher Einnahme wird ein steady-state für Diazepam und den wirksamen Metaboliten des N-Desmethyldiazepam altersabhängig innerhalb von 5–15 Tagen erreicht. Die Serumkonzentrationen können nach täglicher Gabe von 10 mg Diazepam zwischen 90–225 ng/ml betragen.

- Proteinbindung, Verteilungsvolumen:

Die Plasmaproteinbindung von Diazepam beträgt zwischen 95–99 %, bei Nieren- und Leberkranken sind niedrigere Werte vorhanden. Das Verteilungsvolumen beträgt altersabhängig zwischen 0,95–2 l/kg KG.

- Metabolisierung, 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 Metaboliten treten in den ersten 72 Stunden im Harn auf.

Die aktiven Metaboliten 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 wird Diazepam und sein Hauptmetabolit nur sehr langsam eliminiert. Die erste Eliminationsphase hat eine Halbwertszeit von 1 h; für die zweite Eliminationsphase ergeben sich – in Abhängigkeit von Alter sowie der Leberfunktion – Werte von 20–100 h.

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 seinen 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.

Bei 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 bis zu 4 Tagen nach der Geburt beobachtet worden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

- a) Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9

- b) Chronische Toxizität

Untersuchungen an verschiedenen Tierarten ergaben keine Hinweise auf substanzbedingte Veränderungen.

- c) 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.

- d) 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 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 der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen, liegen vor. (siehe auch Abschnitt 4.6)

Ergebnisse tierexperimenteller Studien:

Bei der Maus kam es nach pränataler Diazepam-Exposition zu Ausbildung von Gaumenspalten. Beim Hamster zeigten

sich nach sehr hohen pränatalen Diazepam-Gaben außer Gaumenspalten auch Exenzephalien und Extremitätenmissbildungen. Bei Ratte und Primaten war Diazepam nicht teratogen.

Tierexperimentelle Studien haben Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen langzeitexponierter Muttertiere ergeben. Bei Mäusen zeigten sich nach ein- bis sechswöchiger Behandlung mit Diazepam Anomalien der Spermienköpfe.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Cellulosepulver
Maisstärke
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
hochdisperses Siliciumdioxid
Povidon K 25
Crospovidon (Typ A).

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus undurchsichtiger PVC-PVDC- und Alu-Folie.
20 Tabletten, 50 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Temmler Pharma GmbH & Co. KG
Temmlerstraße 2
35039 Marburg
Postfach 22 69
D-35010 Marburg
Telefon: (06421) 494 - 0
Telefax: (06421) 494 - 201

8. Zulassungsnummer

7435.01.01

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

06.02.1986/19.08.2003

10. Stand der Information

September 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

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



Benzodiazepine stellen einen Fortschritt in der Arzneimitteltherapie von schweren Angstzuständen und den meisten medikamentös zu behandelnden Schlafstörungen dar. Neben der Prämedikation und der Sedierung bei schweren somatischen Erkrankungen (z. B. Herzinfarkt) sind sie kurzfristig (4–6 Wochen) bei ausgeprägten Angstzuständen, die durch ärztliches Gespräch nicht zu beheben sind, indiziert. Sie sind gegebenenfalls auch indiziert bei Einleitung einer antidepressiven Therapie sowie bei schweren reaktiven Ausnahmezuständen unter situativen Belastungen. Über das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer langfristigen Benzodiazepin-Medikation (über 2 Monate) bei Patienten mit behandlungsbedürftigen chronischen Angstzuständen liegen bislang keine wissenschaftlich allgemein anerkannten Erkenntnisse vor.

Risiken sind Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens (z. B. Verkehrsgefährdung), paradoxe Reaktionen, Kumulationsneigung bestimmter Stoffe, insbesondere bei älteren Menschen.

Neuerdings geben Missbrauch und Abhängigkeit auch bei niedriger Dosierung Anlass zur Besorgnis. Benzodiazepine werden nach bisherigen Erkenntnissen nicht primär zu häufig, sondern zu lange Zeit verordnet. Deshalb sind die Ärzte aufgerufen, folgende Richtlinien, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden, zu beachten.

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 schon in der ersten Behandlungswoche reduzieren bzw. Dosierungsintervall vergrößern.
5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung (sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“)! Schon ganz normale Dosen können zur Abhängigkeit führen.
6. Nach langfristiger Anwendung schrittweise Dosisreduktion, um Entzugssymptome, wie z. B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, Delir oder Krampfanfälle, zu vermeiden. Auch leichte Entzugssymptome können zu erneuter Einnahme führen.
7. Beachtung der Informationen des pharmazeutischen Unternehmers und der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
8. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weitergegeben sind.
9. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundes-

institut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.

10. Benzodiazepin-Verschreibungen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgefertigt werden.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt