

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Valocordin®-Diazepam 10 mg/ml
Tropfen zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung (= 28 Tropfen) enthält 10 mg Diazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Ethanol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Der Einsatz von Valocordin®-Diazepam als Schlafmittel ist nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig eine Beruhigung am Tage erforderlich ist.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Dosierung und die Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, das Indikationsgebiet und die Schwere der Erkrankung angepasst werden. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

Behandlungsbedürftige Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände:

Ambulante Therapie:

In der Regel sollte die Behandlung mit 9 Tropfen (entsprechend ca. 3 mg Diazepam) pro Tag, in 1–2 Gaben (z. B. morgens und abends), begonnen werden. Können bei dieser Dosierung die gewünschten Wirkungen nicht erzielt werden, so kann die Dosis schrittweise auf maximal 28 Tropfen (entsprechend 10 mg Diazepam) pro Tag, verteilt auf bis zu 4–5 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 84–168 Tropfen (entsprechend 30–60 mg Diazepam) pro Tag, verteilt auf mehrere Einzelgaben (3–6) gesteigert werden.

Spezielle Dosierungshinweise:

Ältere oder geschwächte Patienten, Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atmungsschwäche oder gestörter Leber- oder Nierenfunktion sowie Kinder über 1 Jahr und Jugendliche bis 14 Jahre erhalten in der Regel deutlich niedrigere Dosen, d. h. anfangs 4 Tropfen (entsprechend ca. 1,5 mg Diazepam) bis maximal 14 Tropfen (entsprechend 5 mg Diazepam) (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Tropfen können unverdünnt mit einem Löffel o. ä. oder mit etwas Wasser verdünnt vor oder einige Zeit nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

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 erhöhter Nebenwirkungsgefahr am nächsten Morgen gerechnet werden muss.

Dauer der Anwendung

Bei akuten Krankheitsbildern ist die Anwendung von Valocordin®-Diazepam auf Einzelgaben oder wenige Tage zu beschränken.

Bei chronischen Krankheitsbildern richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Nach zweiwöchiger täglicher Einnahme sollte vom Arzt durch eine schrittweise Verringerung der Dosis geklärt werden, ob eine weitere Behandlung mit Valocordin®-Diazepam angezeigt ist. Jedoch sollte die Behandlungsdauer 4 Wochen nicht überschreiten.

Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Abhängigkeitsanamnese;
- 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Valocordin®-Diazepam darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- spinalen und zerebellaren Ataxien.

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

Nicht alle Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände oder Schlafstörungen 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. rela-

tive 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. Berufstätigkeit) genaue Verhaltensanweisungen für den Alltag gegeben werden.

Valocordin®-Diazepam sollte nicht gleichzeitig mit Alkohol und/oder Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das zentrale Nervensystem eingenommen werden. Die gleichzeitige Einnahme kann die Wirkungen von Valocordin®-Diazepam verstärken 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.

Die Dauer der Therapie sollte 4 Wochen nicht überschreiten.

Dieses Arzneimittel enthält 39 Vol.-% Alkohol.

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).

Ältere Patienten

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).

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

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 Valocordin®-Diazepam 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 physi-

scher 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.

Absetzerscheinungen/Entzugssymptome

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, treten bei plötzlichem Abbruch der Behandlung Entzugssymptome auf. Insbesondere beim Beenden einer längeren Behandlung kann es zu Entzugssymptomen kommen. Diese können sich in Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Schlafstörungen, Schwitzen, Zittern, Stimmungswechsel, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Verwirrheitszustände, Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, 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 Valocordin®-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.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein (s. Abschnitt 4.2).

Es wird empfohlen, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren 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.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychiatrischen 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

Pharmakokinetische 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.

Phenobarbital und Phenytoin können den Metabolismus von Diazepam beschleunigen.

Bei Rauchern kann die Ausscheidung von Diazepam beschleunigt werden.

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Valocordin®-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 in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt werden können. Alkohol ist deshalb bei einer Behandlung mit Valocordin®-Diazepam zu meiden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).

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!).

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

Valocordin®-Diazepam kann die Wirkung von Levodopa hemmen.

Aufgrund der langsamen Elimination von Diazepam muss auch nach Beenden der Therapie mit Valocordin®-Diazepam noch

mit möglichen Wechselwirkungen gerechnet werden.

Bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln stehen, wie z. B. zentralwirksamen Antihypertonika, Beta-blockern, Antikoagulantien, herzwirksamen Glykosiden, sind Art und Umfang von Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar. Der behandelnde Arzt sollte vor 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

Schwangerschaft

Für Diazepam liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Valocordin®-Diazepam darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Falls Valocordin®-Diazepam 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.

Das Missbildungsrisiko beim Menschen nach 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 mit Benzodiazepinen liegen vor.

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.

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 aus zwingenden Gründen Valocordin®-Diazepam in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie Ateminsuffizienz, Hypothermie, herabgesetzte Muskelspannung, Hypotonie 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.

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

Sedierung, Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit und beeinträchtigte Muskelfunktion wirken sich nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen aus. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Wirkstoff und Metaboliten ist auch nach ausreichendem Schlaf mit Residual-Effekten zu rechnen. Daher sollte das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten während der Behandlung mit Diazepam unterbleiben.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Valocordin®-Diazepam 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.

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

Symptome

Benzodiazepine verursachen häufig Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung von Diazepam ist bei alleiniger Anwendung des Arzneimittels im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich, sie kann jedoch zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie, Kreislauf- und Atemdepression, Koma sowie in sehr seltenen Fällen zum Tod führen. Falls Koma auftritt, dauert dieses nur wenige Stunden; es kann aber auch, besonders bei älteren Patienten, ausgedehnter und periodisch sein. Die atemdepressive Wirkung von Benzodiazepinen verstärkt bestehende respiratorische Störungen bei Patienten mit Atemwegserkrankung. Benzodiazepine verstärken die Wirkung anderer zentralwirksamer Substanzen, einschließlich Alkohol.

Therapie

Die Vitalparameter des Patienten sind zu überwachen und unterstützende Maßnahmen entsprechend dem klinischen Bild des Patienten sind zu ergreifen. Insbesondere kann eine symptomatische Behandlung

kardiorespiratorischer und zentralnervöser Wirkungen erforderlich werden.

Eine weitere Resorption ist durch geeignete Maßnahmen wie z. B. die Gabe von Aktivkohle innerhalb der ersten 1–2 Stunden zu verhindern. Bei schläfrigen 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 schwerer ZNS-Depression ist die Anwendung des Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil (Anexate®) in Betracht zu ziehen, die jedoch nur unter engmaschiger Kontrolle des Patienten erfolgen sollte. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ca. 1 Stunde müssen die Patienten, nachdem die Wirkung von Flumazenil abgeklungen ist, unter Beobachtung bleiben. Flumazenil ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die Anfallsschwelle herabsetzen (z. B. trizyklische Antidepressiva), kontraindiziert. Zu weiteren Hinweisen zur korrekten Anwendung beachten Sie bitte die Fachinformation von Flumazenil (Anexate®).

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

Folgende Nebenwirkungen können auftreten:

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)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
		Appetitzunahme			
Psychiatrische Erkrankungen					
Verwirrtheit, verringerte Aufmerksamkeit		Emotionale Dämpfung, Änderungen des sexuellen Bedürfnisses (Zu- oder Abnahme der Libido)			Demaskierung einer bereits vorhandenen Depression. Missbrauch, Halluzinationen, „Paradoxe“ Reaktionen: Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitation), Nervosität, Feindseligkeit, Angstzustände, Schlafstörungen, Alpträume, lebhafte Träume. ¹ Abhängigkeitspotenzial, Absetzerscheinungen/Entzugssymptome ²
Erkrankungen des Nervensystems					
Somnolenz, Mattigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ataxie, verlängerte Reaktionszeit					Tremor, Überhangeffekte (Konzentrationsstörungen, Beeinträchtigung der Reaktionsfähigkeit, Tagessedierung, Artikulationsstörungen ³ (verlangsamtes oder undeutliches Sprechen) ⁴ , anterograde Amnesie ⁵
Augenerkrankungen					
					Reversible Sehstörungen (Diplopie, verschwommenes Sehen, Nystagmus) ⁶
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
					Vertigo
Herzerkrankungen					
		Bradykardie			Arrhythmie, Herzversagen einschließlich Herzstillstand
Gefäßerkrankungen					
		Hypotonie			Kreislaufabfall
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
		Glottisspasmen, Atemdepression einschl. Atemstillstand ⁷			

Fortsetzung auf Seite 4

Folgende Nebenwirkungen können auftreten:

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)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>					
		Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwer- den, Verstopfung, Durchfall, Mund- trockenheit			Vermehrter Speichelfluss
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>					
		Gelbsucht			
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>					
		Allergische Haut- reaktionen (Pruritus, Urtikaria, Flush)			
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>					
					Muskelschwäche
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>					
		Harnverhaltung			Inkontinenz
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>					
		Störungen der Regel- blutung bei Frauen, Brustschmerzen			
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>					
					Sturzgefahr, Bewegungs- und Gangunsicherheit ⁸ , Toleranzentwicklung ⁹
<i>Untersuchungen</i>					
					Erhöhte Werte für Transaminasen und für die alkalische Phosphatase
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>					
					Frakturen

1: Bei Auftreten von Halluzinationen sowie paradoxen Reaktionen sollte die Behandlung mit Valocordin®-Diazepam beendet werden.

2: Diazepam besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen besteht die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung (siehe Abschnitt 4.4, Abhängigkeit). 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 verkürzten Eliminationshalbwertszeit wechselt (siehe auch Abschnitt 5.2).

3: In hoher Dosierung und bei längerer Anwendung.

4: In hoher Dosierung und bei längerer Anwendung.

5: Das Risiko des Auftretens dieser Nebenwirkung steigt mit höheren Dosierungen. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4).

6: In hoher Dosierung und bei längerer Anwendung.

7: Die atemdepressive Wirkung kann bei Atemwegsobstruktion und bei vorbestehenden Hirnschädigungen verstärkt in Erscheinung treten oder wenn andere atemdepressiv wirkende Medikamente gleichzeitig angewendet wurden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

8: Insbesondere bei höheren Dosen und bei längerer Anwendung.

9: Bei längerer oder wiederholter Anwendung.

Verteilungsvolumens bei reinen Diazepam-Vergiftungen wenig wirksam sind.

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 Transmittersys-

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Applikation wird Diazepam rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 30–90 Minuten erreicht. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe liegt nach Literaturangaben im Allgemeinen bei 75 bis 80%; sie kann – in Abhängigkeit von der galenischen Zusammensetzung – auch höher sein.

Verteilung

Diazepam und seine Metaboliten sind weitgehend an Plasmaproteine gebunden (Diazepam zu 98%). Diazepam und seine Metaboliten passieren die Blut-Hirn- und Plazentaschranke und werden darüber hinaus in der Muttermilch gefunden (in Konzentrationen von ca. 1/10 der Konzentration im mütterlichen Blutplasma). Das Verteilungsvolumen

im Steady State beträgt 0,8–1,0 l/kg, die Verteilungshalbwertszeit bis zu 3 Stunden.

Metabolismus

Diazepam wird hauptsächlich zu pharmakologisch aktiven Metaboliten wie N-Desmethyldiazepam, Temazepam und Oxazepam abgebaut.

Der oxidative Abbau von Diazepam wird durch die CYP3A- und CYP2C19-Isoenzyme katalysiert.

Oxazepam und Temazepam werden nachfolgend an Glucuronsäure konjugiert.

Elimination

Die Abnahme der Diazepam-Plasmakonzentration verläuft biphasisch, mit einer initialen raschen und ausgeprägten Verteilungsphase gefolgt von einer verzögerten Eliminationsphase (Halbwertszeit bis zu 48 Stunden). Die Eliminationshalbwertszeit des aktiven Metaboliten N-Desmethyldiazepam beträgt bis zu 100 Stunden. Diazepam und seine Metaboliten werden hauptsächlich

mit dem Urin ausgeschieden, überwiegend in konjugierter Form. Die Clearance von Diazepam beträgt 20–30 ml/min.

Pharmakokinetik in speziellen Bevölkerungsgruppen

Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Neugeborenen, älteren Patienten und bei Patienten mit Lebererkrankung möglicherweise verlängert. Bei Patienten mit Nierenversagen ist die Diazepam-Halbwertszeit unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität

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

Mutagenität

Eine Reihe von Studien ergab eine schwache Evidenz für ein mutagenes Potenzial von Diazepam bei hohen Konzentrationen, die jedoch weit über der beim Menschen angewendeten therapeutischen Dosierung lagen.

Reproduktionstoxizität

Reproduktionsstudien bei Ratten zeigten eine Abnahme der Zahl der Schwangerschaften und der Zahl der überlebenden Neugeborenen nach oraler Verabreichung von 100 mg Diazepam/kg/Tag vor und während der Paarung und während der Gestation und Laktation.

Teratogenität

Ein teratogener Befund ergab sich sowohl bei Mäusen nach Diazepam-Dosen von 45–50 mg/kg, 100 mg/kg und 140 mg/kg/Tag, als auch bei Hamstern nach 280 mg/kg. Demgegenüber zeigte sich bei Ratten nach Verabreichung von 80 und 300 mg/kg/Tag und bei Kaninchen nach 20 und 50 mg/kg/Tag keine Teratogenität.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol, Propylenglycol, gereinigtes Wasser. Enthält 39 Vol.-% Alkohol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Die Haltbarkeit nach Anbruch beträgt 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Runde, braune Glasflasche mit 25 ml Lösung **N 1**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Krewel Meuselbach GmbH
Krewelstraße 2
53783 Eitorf
Telefon: (02243) 87–0
Telefax: (02243) 87–175
E-Mail: Info@krewel-meuselbach.de

8. Zulassungsnummer

6270981.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
07.07.2005

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 Abhängigkeitspotenzial haben Benzodiazepine weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, z.B. Beeinträchtigungen 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 Arbeitsgemeinschaft 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. Eine Therapiedauer von länger als zwei Monaten ist wegen des mit der Dauer der Benzodiazepin-Einnahme steigenden Risikos einer Abhängigkeitsentwicklung nur in begründeten Ausnahmefällen möglich. 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 keineswegs an Dritte weiterzugeben sind.
8. Verordnungen von Benzodiazepinen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgefertigt 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