



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Faustan 5

5 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette Faustan 5 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

Faustan 5 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 Faustan 5 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 Faustan 5 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 Faustan 5 (entsprechend 10 mg Diazepam), 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 Faustan 5 (entsprechend 30–60 mg Diazepam) pro Tag, gesteigert werden.

– Behandlung von Zuständen mit erhöhtem Muskeltonus

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

Zur Fortsetzung der Behandlung werden 1–2 mal 1 Tablette Faustan 5 (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 Faustan 5 (entsprechend 10–20 mg Diazepam)

Nach der Operation:

Erwachsene erhalten 1–2 Tabletten Faustan 5 (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 Faustan 5 pro Tag (entsprechend 2,5 mg Diazepam) bis maximal 1 Tablette Faustan 5 (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 Faustan 5 auf Einzeldosen 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 Faustan 5 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 Faustan 5 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 wird Faustan 5 im Allgemeinen kurzfristiger angewendet.

4.3 Gegenanzeigen

Faustan 5 darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Diazepam oder andere Benzodiazepine oder einen der sonstigen Bestandteile
- Abhängigkeitsanamnese
- schwerer Form der Myasthenia gravis.

Faustan 5 darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- akuter Vergiftung mit Alkohol, Schlaf- oder Schmerzmitteln sowie Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium)
- zerebellaren und spinalen Ataxien
- akutem grünem Star (Engwinkelglaukom)
- schweren Leberschäden (z. B. cholestatischer Ikterus)
- Schlafapnoe-Syndromen.

Neugeborene und Säuglinge bis zum Alter von 6 Monaten sind von der Behandlung mit Faustan 5 auszuschließen.

Vorsichtsmaßnahmen bei Risikogruppen:

Eine Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Faustan 5 sollte nur bei zwingender Indikation erfolgen. (Weitere Angaben unter Dosierung (4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risikogruppen, Vorsichtsmaßnahmen:

Zu Beginn der Therapie sollte der behandelnde Arzt die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrollieren, um eventuelle relative Überdosierungen möglichst schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für Kinder, ältere und geschwächte Patienten sowie 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.

Bei mehrwöchiger Anwendung von Faustan 5 besteht die Gefahr einer psychischen und physischen Abhängigkeitsentwicklung. Eine fortgesetzte Anwendung sollte deshalb nur bei zwingender Indikation nach sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens gegen das Risiko von Gewöhnung und Abhängigkeit erfolgen.

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.



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 weiterzugeben sind.
9. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.
10. Benzodiazepin-Verschreibungen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgefertigt werden.

Weitere Hinweise

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Faustan 5 nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral wirksamer Medikamente (z. B. Psychopharmaka, Schlafmittel, teils auch Schmerzmittel, Anästhetika oder auch Antihistaminika) kann es zu gegenseitiger Verstärkung der Wirkungen kommen. Dies gilt insbesondere auch für gleichzeitigen Alkoholgenuß, durch den die Wirkungen von Faustan 5 in nicht voraussehbarer Weise verändert und verstärkt werden können.

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien kann verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Cimetidin, Disulfiram und Omeprazol kann die Wirkung von Faustan 5 verstärkt und verlängert werden.

Bei Rauchern kann die Ausscheidung von Diazepam beschleunigt werden.

Theophyllin hebt in niedriger Dosierung die durch Faustan 5 bewirkte Beruhigung auf.

Diazepam kann die Wirkung von Levodopa hemmen.

In seltenen Fällen kann durch Faustan 5 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 Faustan 5 noch mit möglichen Wechselwirkungen gerechnet werden.

Bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln stehen wie z. B. zentral wirksamen Antihypertonika, Betablockern, Antikoagulanzen, herzirksamen Glykosiden sind Art und Umfang von Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar. Der behandelnde Arzt sollte vor Gabe von Faustan 5 abklären, ob entsprechende Dauerbehandlungen bestehen. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung des Präparates, insbesondere zu Beginn der Behandlung, besondere Vorsicht geboten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft sollte Faustan 5 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 Entzugserscheinungen beim Kind kommen (Hyperaktivität, Erregbarkeit, Hypotonie, schwacher Saugreflex etc.). Eine Anwendung zum Geburtszeitpunkt kann zum Auftreten des „Floppy-Infant-Syndroms“ führen.

Faustan 5 sollte 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)

Mögliche Nebenwirkungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitzunahme

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Verwirrtheit

Gelegentlich: Niedergeschlagenheit (Depression); Abnahme des geschlechtlichen Bedürfnisses

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

Beim Auftreten von Halluzinationen sowie „paradoxe“ Reaktionen wie z. B. akute Erregungszustände, Angst, Suizidalität, Schlaflosigkeit, Wutanfälle, vermehrte Muskelspas-



men, sollte die Behandlung mit Faustan 5 beendet werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:

- unerwünscht starke Tagessedierung sowie Müdigkeit (Schläfrigkeit, Mattigkeit, Benommenheit, verlängerte Reaktionszeit),
- Schwindelgefühl,
- Kopfschmerzen,
- Ataxie,
- anterograde Amnesie.

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

In hoher Dosierung und bei längerer Anwendung von Faustan 5 können reversible Störungen, wie verlangsamtes oder undeutliches Sprechen (Artikulationsstörungen), Bewegungs- und Gangunsicherheit, auftreten.

Bei längerer oder wiederholter Anwendung von Faustan 5 kann es zur Toleranzentwicklung kommen.

Durch plötzliches Absetzen des Arzneimittels nach längerer täglicher Anwendung können nach etwa 2–4 Tagen Schlafstörungen und vermehrtes 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.

Faustan 5 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.

Augenerkrankungen

In hoher Dosierung und bei längerer Anwendung von Faustan 5 können reversible Sehstörungen (Diplopie, Nystagmus) auftreten.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Blutdruckabfall

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums

Gelegentlich: Atemdepression, Glottisspasmen

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.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich:

- Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Obstipation, Diarrhoe,
- Mundtrockenheit

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes

Gelegentlich: allergische Hautveränderungen (z. B. Juckreiz, Hautrötung, Hautausschlag)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Kno- chenerkrankungen

Wegen der muskelrelaxierenden Wirkung von Faustan 5 ist insbesondere bei älteren Patienten Vorsicht (Sturzgefahr) geboten.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnverhaltung

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich:

- Brustschmerzen,
- bei Frauen Störungen der Regelblutung

Nebenwirkungen bilden sich im Allgemeinen nach Dosisreduzierung zurück und lassen sich in der Regel durch sorgfältige individuelle Einstellung der Tagesdosen vermeiden.

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

Im Frühstadium einer Vergiftung sind Magenspülungen und/oder Erbrechen indiziert sowie andere resorptionsvermindernde Maßnahmen (Aktivkohle).

Neben der Kontrolle von Atmung, Pulsfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur sind im Allgemeinen i. v. Flüssigkeitsersatz 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, assistierte Beatmung. Morphinantagonisten sind kontraindiziert.

Aufgrund der hohen Plasma-Eiweiß-Bindung und des großen Verteilungsvolumens dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Diazepamvergiftungen 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 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 Transmittersystems. 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 unter Ziffer 4.9 Überdosierung

b) Chronische Toxizität

Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies 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 Ziffer 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit)

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 Spermioköpfe.

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
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

Februar 2011

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin