

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GEWACALM 10 mg - Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle zu 2 ml enthält 10 mg Diazepam in stabilisierter, wässriger Lösung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 160 mg Benzylalkohol pro Ampulle zu 2 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung.

Klare, farblose bis schwach gelbe Lösung.

pH-Wert: 5,0 – 6,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gewacalm wird angewendet zur

- symptomatischen Behandlung von Angst- und Erregungszuständen,
- Alkoholentzugstherapie (Therapie der Wahl bei Typ I nach Lesch, bei Typ III nur bei gleichzeitigem Beruhigungsmittel-Missbrauch),
- Therapie bei konvulsiven Zuständen (wie Status epilepticus*, Tetanus, Second-line Therapie bei Eklampsie).

*Status epilepticus: Bei 2 oder mehr Anfällen bei denen der Patient das Bewusstsein nicht wiedererlangt hat oder bei einer mehr als 5-minütigen Anfallsdauer.

Die parenterale Anwendung soll Situationen vorbehalten sein, bei denen ein möglichst rascher Wirkungseintritt erforderlich ist. Bei Bedarf kann die Therapie mit Tabletten fortgesetzt werden. Benzodiazepine sollten nur angewendet werden, wenn die Erkrankung schwer ist, den Patienten stark behindert oder einen extremen Leidensdruck verursacht. Gewacalm wird angewendet bei Erwachsenen und bei zwingender Indikation bei Kindern über 6 Monaten und Jugendlichen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach der individuellen Reaktionslage, Alter und Gewicht des Patienten sowie Art und Schwere der Krankheit. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering und die Therapiedauer so kurz wie möglich zu halten. Die Dosierungsangaben für die einzelnen Indikationen sollen daher lediglich als Richtlinien verstanden werden und sind individuell anzupassen.

Wegen großer Empfindlichkeitsunterschiede ist mit möglichst niedriger Dosis zu beginnen und dann langsam bis zur optimal wirksamen und verträglichen Dosis zu steigern. Besonders bei älteren und schwächlichen Patienten und bei Vorliegen von Arteriosklerose, respiratorischer und zirkulatorischer Insuffizienz sollen zunächst kleinere Dosen verabreicht werden, die erforderlichenfalls gesteigert werden können (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Erwachsenen

Angst- und Erregungszustände:

2 bis 10 mg i.v. (oder falls i.v. nicht möglich i.m.), Wiederholung bei Bedarf.

Es wird berichtet, dass in Ausnahmeständen (z.B. bei Tranquilizerabhängigen) Dosen von 70 mg und mehr notwendig sein können.

Die parenterale Gabe ist meistens nur höchstens einige Tage, oft nur einmalig notwendig, dann kann auf eine orale Medikation mit Benzodiazepinen und je nach Basisstörung der Erregungszustände oder der Angstattacken auf eine spezifischere Medikation (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika, etc.) gewechselt werden. Bei Erregungs- und Angstzuständen aus dem schizophrenen Spektrum oder aus dem manisch-depressiven Formenkreis müssen häufig Antidepressiva oder Neuroleptika mit Diazepam kombiniert werden.

Alkoholentzugstherapie:

Die Dosis richtet sich nach Alter, Gewicht, Geschlecht, somatischem Zustand, Vergiftungsgrad und Notfallsituation.

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

Status epilepticus:

Initialdosis 10 bis 20 mg (0,25-0,5 mg/kg KG) i.v. Maximale Injektionsgeschwindigkeit 2-5 mg/min.

Wiederholung falls erforderlich. Diazepam muss bei der Behandlung des Status epilepticus immer mit einer nachfolgenden Phenytoin- oder Valproinsäure-Infusion kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tetanus:

Die übliche Initialdosis beträgt 5 bis 10 mg i.v., Wiederholung bei Bedarf. Es werden oft auch weitaus höhere Dosen benötigt.

Eklampsie:

Im Anfall 5-10 mg langsam i.v., weitere Gaben nach Bedarf.

Die Anwendung in der Schwangerschaft darf nur unter strengster Indikationsstellung erfolgen.

Dosierung bei Kindern über 6 Monate und Jugendlichen

Eine Therapie bei Kindern und Jugendlichen darf nur bei zwingender Indikation erfolgen! Bei Kindern über 6 Monaten und Jugendlichen muss die Dosierung individuell angepasst werden. Gegebenenfalls ist auf geeignetere Darreichungsformen auszuweichen.

Angst- und Erregungszustände:

Deutlich vorsichtiger Dosierung als bei Erwachsenen (z.B. 0,1-0,2 mg/kg KG)

Status epilepticus:

Initialdosis 0,25-0,5 mg/kg Körpergewicht i.v. Maximale Injektionsgeschwindigkeit 2-5 mg/min.

Wiederholung falls erforderlich. Diazepam muss bei der Behandlung des Status epilepticus immer mit einer nachfolgenden Phenytoin- oder Valproinsäure-Infusion kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tetanus:

Auf Grund kleiner Fallzahlen, methodologischer Probleme und eines Fehlens von Sicherheitsdaten kann derzeit keine definitive klinische Empfehlung abgegeben werden.

Dosierung bei speziellen Patientenpopulationen

Dosierung bei Leberfunktionsstörung:

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

Dosierung bei Nierenfunktionsstörung:

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist eine einschleichende Dosierung und eine Dosisreduktion erforderlich.

Dosierung bei cardialer und respiratorischer Insuffizienz:

Bei cardialer und respiratorischer Insuffizienz ist eine Dosisreduktion erforderlich.

Dosierung bei älteren Patienten:

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

i.v., i.m. Injektion, i.v. Infusion (nach Verdünnung – Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6).

Die i.v. Injektion soll sehr langsam (etwa 0,5 – 1 ml pro Minute) ausgeführt und in möglichst großlumige Venen appliziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die i.m. Injektion soll tief in den Muskel erfolgen.

Hinweise für die Handhabung (siehe Abschnitt 6.6)**4.3 Gegenanzeigen**

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die **parenterale Verabreichung** sollte im Rahmen einer technisch und personell ausgerüsteten Umgebung stattfinden, in der Geräte und Arzneimittel zur Überwachung und im Notfall zur sofortigen Reanimation zur Verfügung stehen.

Bei Angstzuständen, Erregungszuständen und auch bei Alkoholentzügen sollte Diazepam nur in einem medizinischen Setting (**regelmäßige Kontrollen im ambulanten oder stationären Bereich**) verabreicht werden.

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

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

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

Bei **älteren und geschwächten Patienten**, bei **Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder Hypotonie** - die auf Benzodiazepine oft stärker als erwünscht ansprechen - sowie bei Patienten mit **hirnorganischen**

Veränderungen ist insbesondere bei der intravenösen Anwendung Vorsicht geboten und die Dosierung zu vermindern. Die muskelrelaxierende Wirkung kann zu einer erhöhten Sturzgefahr führen.

Diazepam ist bei Patienten mit **Muskelschwäche** nur mit Vorsicht anzuwenden.

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

Bei den beiden zuletzt genannten Patientengruppen sollte man in der ambulanten Praxis auf die parenterale Applikation, mit Ausnahme der Notfalltherapie, verzichten. Unter Klinikbedingungen können Gewacalm 10 mg-Ampullen dieser Patientengruppe auch parenteral verabreicht werden. Dabei ist bei i.v. Verabreichung im Allgemeinen niedrig zu dosieren und besonders langsam zu injizieren. Wegen der Möglichkeit des Auftretens einer Blutdrucksenkung - oder in Einzelfällen einer kurzdauernden Beeinträchtigung der Atmung - sollten Maßnahmen für zirkulatorische bzw. respiratorische Unterstützung vorgesehen werden.

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

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

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

Bei der Behandlung des **Status epilepticus** ist wegen der verhältnismäßig kurzen Wirkungsdauer von Gewacalm 10 mg-Ampullen nach i.v. Gabe unter Umständen mit einem Wiederauftreten des Krampfgeschehens zu rechnen. Dies ist durch eine entsprechende Überwachung des Patienten und Vorsorgen für eine neuerliche Injektion zu berücksichtigen.

Die gleichzeitige Anwendung von Diazepam mit **Alkohol** und/oder zentral dämpfenden Arzneimitteln sollte vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung kann möglicherweise die klinischen Effekte von Diazepam erhöhen, einschließlich schwerer Sedierung, klinisch relevanter respiratorischer und/oder kardiovaskulärer Depression (siehe auch Abschnitt 4.5).

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

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

Abhängigkeit, Toleranz und Entzugssymptome

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit und einer verringerten Wirksamkeit (Toleranz) führen. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen ist die Gefahr einer Abhängigkeits- und Toleranzentwicklung gegeben. Dies gilt nicht nur für die missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern bereits auch für den

therapeutischen Dosisbereich. Das Risiko steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und das Risiko einer Abhängigkeit ist insbesondere bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese erhöht.

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

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

Vorübergehende Syndrome wie Rebound-Schlaflosigkeit und Ängstlichkeit können auftreten, wobei die Symptome, die zur Therapie mit Benzodiazepinen geführt haben, bei Absetzen der Therapie in verstärkter Form wieder auftreten. Diese können von anderen Reaktionen wie. z. B. Veränderungen der Stimmungslage, Ängstlichkeit, Schlafstörungen und Unruhe begleitet sein. Nach längerer Einnahmedauer sollte daher beim Absetzen von Diazepam die Dosis schrittweise reduziert werden, um diese Phänomene zu vermeiden.

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

Behandlungsdauer

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

Bei Überschreiten der oben angegebenen Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 4.2) sollte die Indikation neu überprüft werden. Zu Beginn der Therapie sollte der behandelnde Arzt die individuelle Reaktion des Patienten auf das Arzneimittel kontrollieren, um eine relative Überdosierung möglichst schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für die aufgeführten Risikopatienten.

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

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

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

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

Amnesie

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

Psychische und paradoxe Reaktionen

Unter der Behandlung mit Benzodiazepinen können paradoxe Reaktionen – wie Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Agitation, Angst, Wut, Suizidalität, Muskelkrämpfe, Schlafstörungen – sowie psychische Reaktionen – Halluzinationen, Alpträume, Psychosen oder Verhaltensstörungen – auftreten. In solchen

Fällen soll die Behandlung abgebrochen werden. Bei Kindern und älteren Patienten werden diese Ereignisse häufiger beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

Intravenöse Injektion

Da bei zu rascher Injektion in Venen kleinen Lumens (z.B. am Hand- und Fußrücken) lokale Reizerscheinungen und Thrombophlebitiden möglich sind, soll Gewacalm 10 mg nur langsam in möglichst großlumige Venen appliziert werden. Die Injektion soll sehr langsam (etwa 0,5-1 ml pro Minute) ausgeführt werden. Bei paravenöser und intraarterieller Injektion besteht Nekrosegefahr (siehe Abschnitt 4.8)

Intramuskuläre Injektion

Die intramuskuläre Injektion soll tief in den Muskel erfolgen.

Die intramuskuläre Anwendung, nicht die intravenöse, kann einen Anstieg der Kreatinphosphokinase verursachen. Bei der Diagnose des Herzinfarktes muss dieser Umstand beachtet werden. Zum Ausschluss falscher Interpretationen empfiehlt sich eine Bestimmung der herzmuskelspezifischen Isoenzyme.

Versehentliche intraarterielle und paravenöse Injektion

Bei versehentlicher intraarterieller Injektion kann es zu Blässe, Ödem der Extremitäten, Cyanose, Ischämie, Gangrän und Nekrose kommen. Bei paravenöser Injektion kann es zu starken Schmerzen kommen (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Gewacalm 10 mg - Ampullen enthalten 160 mg Benzylalkohol pro Ampulle. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen. Die intravenöse Anwendung von Benzylalkohol war mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Todesfällen bei Neugeborenen ("Gasping-Syndrom") verbunden. Die minimale Menge Benzylalkohol, bei der Toxizität auftritt, ist nicht bekannt. Die Anwendung von Gewacalm 10 mg – Ampullen bei Kindern unter 6 Monaten ist kontraindiziert.

Große Mengen sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität ("metabolische Azidose") nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion. Bei Kleinkindern besteht aufgrund von Akkumulation ein erhöhtes Risiko. Auch bei Schwangeren oder Stillenden können sich im Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen ("metabolische Azidose").

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Diazepam und anderen **zentralnervös dämpfenden Arzneimitteln** (z.B. Neuroleptika, Anxiolytika, Sedativa, Antidepressiva, Schlafmittel, sedierende Antihistaminika, Anästhetika, Analgetika vom Opiattyp, Antikonvulsiva) kann es zu gegenseitiger Verstärkung der Wirkung bis hin zur Depression von kardiovaskulären und respiratorischen Funktionen kommen. Dies gilt insbesondere auch für gleichzeitigen Alkoholgenuss, durch den die Wirkungen in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt werden können. Patienten, die mit Diazepam behandelt werden, sollten den Genuss von Alkohol meiden, auch wenn dieser erst bis zu 10 Stunden nach der Diazepam-Gabe eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Nicht empfohlene Kombinationen:

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Clozapin** kann es zu schwerer Hypotonie, Atemdepression,

Bewusstlosigkeit und potentiell fataler Atemhemmung kommen. Eine gleichzeitige Gabe wird daher nicht empfohlen.

Bei **Azolantimykotika** wie z.B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol kann es durch Inhibition des Cytochrome P450 3A-vermittelten Benzodiazepinmetabolismus zu erhöhten Benzodiazepinserumkonzentrationen und potentieller Benzodiazepin-toxizität (Sedierung, undeutliche Sprache, ZNS-Depression) kommen. Daher soll die gleichzeitige Gabe vermieden bzw. die Dosis von Diazepam verringert werden.

Bei **Virostatika und HIV-Protease-Inhibitoren** (Delavirdine, Efavirenz, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir) sind die Wechselwirkungen komplex und nicht vorhersagbar. Es besteht ein vergrößertes Risiko für Sedierung oder Atemdepression. Die gleichzeitige Gabe soll daher vermieden werden.

Bestimmte **Antidepressiva/SSRI's** im Speziellen Fluvoxamin hemmen den Metabolismus von Diazepam und führen zu Schläfrigkeit, reduzierter psychomotorischer Leistung und verringerter Gedächtnisleistung. Es sollte auf nicht oxidativ metabolisierte Benzodiazepine ausgewichen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen mit **Opioiden** erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind:

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

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

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

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

Cisaprid kann bedingt durch eine beschleunigte Resorption zu einem vorübergehenden Anstieg der sedativen Effekte von oral verabreichtem Diazepam führen.

Theophyllin bewirkt eine verringerte Wirksamkeit von Diazepam.

Tuberkulostatika: Rifampicin kann durch einen erhöhten Lebermetabolismus von Diazepam eine verringerte Wirksamkeit von Diazepam bewirken, im Gegensatz dazu verlängert Isoniazid die Halbwertszeit von Diazepam und bewirkt eine Wirkungsverlängerung. Bei einer Kombinationstherapie von Rifampizin und Isoniazid überwiegt der Effekt von Rifampizin.

Bei chronischem Gebrauch von **Corticosteroiden** kann es durch Induktion des Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A4 oder Enzymen, die für die Glucuronidation verantwortlich sind zu einem verstärkten Metabolismus von Diazepam und damit zur Wirkungsabschwächung kommen.

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

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

Bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln stehen, wie z.B. zentral wirksame Antihypertonika, Betablocker, Antikoagulanzen, herzwirksame Glycoside sind Art und Umfang von

Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar. Der behandelnde Arzt soll vor Gabe von Diazepam abklären, ob entsprechende Dauerbehandlungen bestehen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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

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

Wie andere Arzneimittel mit dämpfender Wirkung auf das ZNS, können auch Gewacalm 10 mg - Ampullen bei Verabreichung an die Mutter charakteristische Veränderungen im fetalen Herzfrequenzmuster hervorrufen. Ein nachteiliger Einfluss auf den Fetus ist damit nicht verbunden. Bei der Beurteilung des fetalen Befindens sind diese Veränderungen der fetalen Herzaktionen zu berücksichtigen.

Bei der Verabreichung von Gewacalm 10 mg - Ampullen an Gebärende in der zur Behandlung von Eklampsie empfohlenen Dosierung kann bei Neu-, besonders aber bei Frühgeborenen, eine vorübergehende muskuläre Hypotonie in Erscheinung treten.

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

Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Diazepam wird in die Muttermilch ausgeschieden.

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

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

Sedierung, Amnesie, beeinträchtigtes Konzentrations- und Reaktionsvermögen und herabgesetzte Muskelfunktion haben Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ungenügende Schlafdauer und Alkohol verstärken die Wirkung.

Gewacalm hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Patienten, die mit Gewacalm behandelt wurden, dürfen für mindestens 24 Stunden nach der letzten Anwendung weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen. Der Arzt entscheidet darüber wann diese Tätigkeiten wieder aufgenommen werden können.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaxie.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Leukopenie, Leukozytose, Agranulozytose, aplastische Anämie

Endokrine Erkrankungen

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

Psychiatrische Erkrankungen

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

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

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

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Benommenheit, Ataxie, reduzierte Motorik, Tremor, Somnolenz, Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen

Häufig: Anterograde Amnesie

Selten: Parästhesien, leichte Dyskinesien

Augenerkrankungen

Sehr selten: Verschwommenes Sehen, Diplopie, Nystagmus, Akkomodationsstörungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Sehr selten: Bronchospasmus, allergisches Asthma, Hyperventilation, Laryngospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: Muskelhypotonie

Nicht bekannt: Muskuläre Schwäche (Myasthenie), Rhabdomyolyse

Herzerkrankungen

Häufig: Bradycardie, orthostatischer Kollaps, Hypotonie, Synkopen, Herzinsuffizienz einschließlich Herzstillstand

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Hautrötungen, Exanthem, Urtikaria.

Sehr selten: Pigmentpurpura

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Veränderung der Libido, Gynäkomastie, Impotenz

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen, Inkontinenz, Harnretention

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Bei i.v. Gabe Missempfindungen während der Injektion, besonders bei zu rascher Injektion oder Injektion in zu kleinlumige Venen, Thrombosen, Phlebitiden, Thrombophlebitiden. Bei versehentlicher intraarterieller Injektion kann es zu Blässe, Ödem der Extremitäten, Cyanose, Ischämie, Gangrän und Nekrose kommen. Bei i.m. Gabe kann es zu Schmerzen, eventuell verbunden mit einem Erythem an der Einstichstelle kommen.

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

Depression: Eine präexistierende Depression kann während Benzodiazepinanwendung demaskiert werden.

Psychiatrische und Paradoxe Reaktionen können auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Intoxikationen mit Benzodiazepinen sind gewöhnlich – in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis – durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet.
Das klinisch relevanteste Symptom einer Überdosierung mit Benzodiazepinen ist Atemdepression.

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

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

Therapie

Kreislaufstabilisierung, Überwachung der respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen auf der Intensivstation, eventuell Gabe von Katecholaminen und Volumenersatz, assistierte und kontrollierte Beatmung bei Apnoe.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Applikation werden maximale Diazepam-Plasma- und Serumkonzentrationen unmittelbar nach der Injektion erreicht.

Nach intramuskulärer Injektion ist die Resorption von Diazepam langsamer und entspricht in etwa der oralen Applikation.

Verteilung

Diazepam ist lipidlöslich. Diazepam ist zu ungefähr 98 % an Plasmaproteine gebunden. Die maximale Plasmakonzentration tritt nach i.m. Applikation nach 1-2 Stunden auf. Das Distributionsvolumen beträgt annähernd 1,1 l/kg Körpergewicht. Diazepam überwindet die Blut-Hirn-Schranke, die Plazenta und wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es wird in Fettdepots und Gewebe rückresorbiert. Bei wiederholter Dosierung akkumulieren Desmethyldiazepam und Diazepam.

Biotransformation

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

Elimination

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit Lebererkrankungen verlängert.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination verlangsamt.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist die Elimination verlangsamt.

Früh- und Neugeborene

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

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

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

Übergewichtige Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential:

Mehrere Untersuchungen lieferten schwache Hinweise auf ein mutagenes Potential in hohen Konzentrationen, die jedoch weit oberhalb der therapeutischen Dosierung beim Menschen liegen. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Diazepam liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität:

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

ergaben.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol
Polyäthylenglykol 400
Wasser für Injektionszwecke
verdünnte Salzsäure zur pH-Einstellung

6.2 Inkompatibilitäten

Gewacalm 10 mg - Ampullen sollen prinzipiell allein injiziert werden, da sie bei der üblichen routinemäßigen Herstellung von Mischspritzen mit den wässrigen Ampullenlösungen anderer Arzneistoffe inkompatibel sind.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Wird die Packung innerhalb der Laufzeit aus dem Kühlschrank genommen und anschließend bei Raumtemperatur (maximal 25°C) gelagert, verkürzt sich die Restlaufzeit auf maximal 6 Monate, wobei das Verfalldatum der Packung nicht überschritten werden darf. Danach ist die jeweilige Packung zu verwerfen. Daher ist das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank auf der Originalverpackung einzutragen.

Nach Verdünnung:

Die Infusionslösung ist stets frisch zuzubereiten und anfallende Reste sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

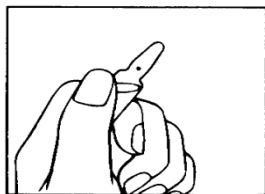
6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPC (one-point-cut)-Ampullen zu 2 ml aus Glas (hydrolyt. Klasse I)
5 Stück und 10 x 5 Stück als Bündelpackung.

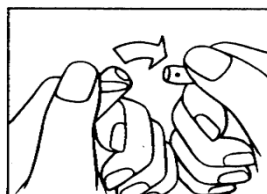
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

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

Brechampulle
Anfeilen nicht erforderlich
Handhabung der OPC (one-point-cut)-Ampullen



Farbiger Punkt nach oben!
Im Ampullenspieß befindliche
Lösung durch Klopfen oder
Schütteln nach unten fließen lassen.



Farbiger Punkt nach oben!
Ampullenspieß nach unten abbrechen.

Zur Herstellung von Infusionslösungen dürfen ausschließlich 5-10%ige Glucoselösungen, 0,9%ige NaCl-Lösungen und Ringerlösungen verwendet werden, denen außer Gewacalm keine weiteren Arzneimittel zugesetzt wurden. Der Wirkstoff von Gewacalm-Ampullen bleibt in den oben genannten Lösungsmitteln genügend lange ohne Ausfällung gelöst, wenn Folgendes beachtet wird: die Ampullenlösung (höchstens 2 Ampullen = 4ml) muss dem gesamten Volumen der Infusionslösung, welches 250 ml nicht unterschreiten soll, unter gleichzeitigem guten Vermischen zugesetzt und unverzüglich infundiert werden. Die Infusionslösung ist stets frisch zuzubereiten.

Hinweis bezüglich Infusionslösungen in Kunststoffbehältnissen:

Bei Verwendung von Infusionslösungen in Behältnissen aus Polyethylen (PE) kann es durch Sorption zu einem Gehaltsverlust des Wirkstoffs Diazepam um 5 bis 10% kommen. Infusionslösungen in PVC-Behältnissen werden nicht empfohlen, da Berichte über noch höhere Wirkstoffverluste vorliegen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 16.907

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.05.1981
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27.02.2014

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

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