

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Demetrin®
10 mg Tabletten

Mono Demetrin®
20 mg Tabletten

Prazepam

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Demetrin
1 Tablette enthält 10 mg Prazepam.

Mono Demetrin
1 Tablette enthält 20 mg Prazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Tablette Demetrin enthält 93,73 mg Lactose-Monohydrat.
1 Tablette Mono Demetrin enthält 83,80 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, runde Tablette mit einer Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Hinweis:

Nicht alle Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände bedürfen einer medikamentösen Behandlung. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Behandlung der Grundkrankheit beeinflusst werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Das Risiko einer Abhängigkeit kann mit Dosis und Anwendungsdauer zunehmen. Daher sollte die niedrigste wirksame Dosis für die kürzeste Dauer verschrieben und die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung regelmäßig neu bewertet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Abruptes Absetzen oder schnelle Dosisreduktion von Prazepam nach Daueranwendung kann lebensbedrohliche Entzugerscheinungen auslösen. Um das Risiko von Entzugerscheinungen zu verringern, sollte das Absetzen von Prazepam oder eine Dosisreduktion schrittweise erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung

Die Dosis und die Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage sowie die Art und Schwere der Krankheit angepasst werden. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die Anwendungsdauer ist bei akuten Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen

auf Einzelgaben oder auf wenige Tage zu beschränken.

Bei chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen richtet sich die Behandlungsdauer nach dem Krankheitsverlauf. In solchen Fällen sollte der behandelnde Arzt nach 2-wöchiger täglicher Einnahme durch schrittweise Verringerung der Dosis überprüfen, ob eine Behandlung mit Demetrin/ Mono Demetrin weiterhin angezeigt ist.

In jedem Fall sollte die Behandlungsdauer 4 Wochen nicht überschreiten.

Dosierung

Demetrin

Im Allgemeinen nehmen Erwachsene täglich 2 Tabletten (20 mg Prazepam) ein, auf 2 bis 3 Gaben über den Tag verteilt.

Die Tabletten sind teilbar. Es empfiehlt sich, entweder morgens und abends je 1 Tablette oder morgens ½ Tablette, mittags ½ Tablette und abends 1 Tablette einzunehmen.

In Einzelfällen kann der Arzt bei Bedarf die Tagesdosis unter Beachtung aller Vorsichtshinweise bis auf höchstens 6 Tabletten (60 mg Prazepam) erhöhen, ggf. verteilt auf mehrere Einzelgaben.

Bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leber- und/ oder Nierenfunktion, von Patienten mit hirnorganischen Veränderungen sowie von älteren und geschwächten Patienten sollte mit einer Tagesdosis von 1 bis 1½ Tabletten (10 bis 15 mg Prazepam) begonnen werden. Die Dosis sollte, soweit erforderlich, durch den Arzt nur sehr vorsichtig gesteigert werden.

Mono Demetrin

Im Allgemeinen nehmen Erwachsene einmal täglich abends 1 Tablette (20 mg Prazepam) ein.

Die Tabletten sind teilbar. Die Tagesdosis kann auch auf 2 Einzelgaben über den Tag verteilt werden, indem morgens und abends jeweils ½ Tablette eingenommen wird.

In Einzelfällen kann der Arzt bei Bedarf die Tagesdosis unter Beachtung aller Vorsichtshinweise bis auf höchstens 3 Tabletten (60 mg Prazepam) erhöhen, ggf. verteilt auf mehrere Einzelgaben.

Bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leber- und/ oder Nierenfunktion, von Patienten mit hirnorganischen Veränderungen sowie von älteren und geschwächten Patienten sollte mit einer Tagesdosis von ½ Tablette (10 mg Prazepam) begonnen werden. Die Dosis sollte, soweit erforderlich, durch den Arzt nur sehr vorsichtig gesteigert werden.

Art der Anwendung

Am Tag können die Tabletten unabhängig von den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) eingenommen werden. Dennoch empfiehlt sich – je nach individueller Verträglichkeit – eine Einnahme entweder vor oder nach den Mahlzeiten, da gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Resorption von Prazepam verzögern kann.

Abends sollte die Einnahme etwa 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 (siehe Abschnitt 4.8) gerechnet werden muss.

Die Tabletten nicht im Liegen einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Demetrin/ Mono Demetrin darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Abhängigkeitsanamnese von Alkohol, Arzneimitteln oder Drogen,
- akuter Vergiftung mit Alkohol, Schlaf- oder Schmerzmitteln sowie Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium),
- Myasthenia gravis,
- schwerer Ateminsuffizienz,
- Schlafapnoe-Syndrom,
- schwerer Leberinsuffizienz,
- Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Demetrin/ Mono Demetrin und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Demetrin/ Mono Demetrin zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Toleranz

Bei Langzeitanwendung kann sich eine Toleranz gegenüber Benzodiazepinen entwickeln.

Abhängigkeit

Bei mehrwöchiger täglicher Anwendung von Demetrin/ Mono Demetrin besteht die Gefahr der Entwicklung einer psychischen und physischen Abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.8). Eine Anwendungsfortsetzung sollte nur bei zwingender Indikation nach sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens gegen das Risiko von Gewöhnung und Abhängigkeit erfolgen.

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese zusätzlich erhöht.

Entzugerscheinungen

Sobald sich eine Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung oder eine schnelle Dosisreduktion von Entzugssymptomen begleitet, die lebensbedrohlich sein können. Diese können sich in Form von Kopfschmerzen, Krampfanfällen, Tremor, Bauch- und Muskelkrämpfen, Erbrechen, Übelkeit, Schwitzen, Durchfall, Appetitlosigkeit, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst, Spannungszuständen, Schlaflosigkeit, innerer Unruhe, Dysphorie, Schwindel, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. Schwerere akute Entzugerscheinungen, einschließlich lebensbedrohlicher Reaktionen, umfassten Realitätsverlust, Depersonalisation, übersteigerte Geräuschwahrnehmung, Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Gliedmaßen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, unwillkürliche Bewegungen, Erregungszustände, Palpitationen, Tachykardie, Panikattacken, übersteigerte Reflexe, Verlust des Kurzzeitgedächtnisses und Hyperthermie, Delirium tremens, Depression, Halluzinationen, Manie, Psychose, Krampfanfälle und Suizidalität.

Rebound-Phänomene

Auch bei Beenden einer kürzeren Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzererscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Prazepam führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Schlafstörungen, vermehrtes Träumen und Unruhe möglich.

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

Arzneimittelmisbrauch

Arzneimittelmisbrauch ist ein bekanntes Risiko von Benzodiazepinen, und Patienten sollten entsprechend überwacht werden, wenn sie Prazepam erhalten. Benzodiazepine können entwendet werden.

Es liegen Berichte über Todesfälle im Zusammenhang mit einer Überdosierung vor, wenn Benzodiazepine zusammen mit anderen ZNS-dämpfenden Mitteln, einschließlich Opioiden, anderen Benzodiazepinen, Alkohol und/ oder illegalen Substanzen, missbraucht werden. Diese Risiken sollten bei der Verschreibung oder Abgabe von Prazepam berücksichtigt werden. Um diese Risiken zu verringern, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, und die Patienten sollten über die ordnungsgemäße Lagerung und Entsorgung nicht verwendeter Arzneimittel aufgeklärt werden, um eine Entwendung (z. B. durch Freunde und Verwandte) zu verhindern.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Anwendung sollte so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Es ist angebracht, den Patienten vor Behandlungsbeginn über die zeitlich begrenzte Dauer der Therapie zu informieren und ihm das stufenweise Reduzieren der Dosis genau zu erklären.

Weiterhin ist es wichtig, dass der Patient sich der Möglichkeit von Rebound-Phäno-

menen bewusst ist, wodurch die Angst vor solchen Symptomen minimiert werden kann, falls sie beim Absetzen des Medikamentes auftreten sollten.

Amnesie

Benzodiazepine können bereits in therapeutischer Dosierung anterograde Amnesien verursachen, insbesondere während der ersten Stunden nach Einnahme. Dieses Risiko ist dosisabhängig und kann durch eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer (7 bis 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 wie Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Wut, Alpträumen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen Verhaltensstörungen kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Spezifische Patientengruppen

Für ältere Patienten, Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz, mit hirnorganischen Veränderungen oder reduziertem Allgemeinzustand werden niedrigere Dosen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist mit Wirkungsverstärkung und -verlängerung zu rechnen.

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

Prazepam wird zur Primärbehandlung von Psychosen nicht empfohlen.

Benzodiazepine sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewendet werden (bei diesen Patienten kann hierdurch die Suizidgefahr erhöht werden).

Nur unter besonderer Vorsicht darf Demetrin/ Mono Demetrin angewendet werden bei zerebellaren und spinalen Ataxien.

Vorsichtsmaßnahmen bei Risikogruppen

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 ältere Patienten sowie Patienten in reduziertem Allgemeinzustand und Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- oder Ateminsuffizienz. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist mit einer Wirkungsverstärkung und -verlängerung zu rechnen.

Bei längerer Anwendungsdauer sind Kontrollen der Leberfunktion anzuraten.

Weiterhin sollten dem Patienten unter Berücksichtigung der spezifischen Lebenssituation (z. B. Berufstätigkeit) genaue Verhaltensanweisungen für den Alltag gegeben werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malab-

sorption sollten Demetrin/ Mono Demetrin nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentraldämpfender Arzneimittel (z. B. Schlaf- und Beruhigungsmittel, Narkotika, einschließlich Lachgas, Psychopharmaka, Antiepileptika, teils auch Schmerzmittel, einschließlich Opiode sowie Antihypertonika, insbesondere Betablocker) kann es zu einer wechselseitigen Verstärkung der Wirkungen kommen. Dies gilt insbesondere für gleichzeitigen Alkoholgenuß, durch den die Wirkung von Demetrin/Mono Demetrin in nicht voraussehbarer Weise verändert und verstärkt werden kann.

Opiode

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Demetrin/ Mono Demetrin mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven zentraldämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Arzneistoffe, die bestimmte Leberenzyme (Cytochrom P 450) hemmen, können die Wirkung von Benzodiazepinen verlängern und verstärken (z. B. Cimetidin).

Ranitidin und Famotidin, die als H₂-Rezeptoren-Blocker die Magen-Darm-Funktion auf die gleiche Weise beeinflussen wie Cimetidin, verändern nach den bisherigen Beobachtungen die Wirkung von Demetrin/ Mono Demetrin nicht.

Bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln stehen, die die Kreislauf- und Atemfunktion beeinflussen, sind Art und Umfang von Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar. Daher sollte der behandelnde Arzt vor Beginn der Behandlung abklären, ob entsprechende Dauerbehandlungen bestehen. In solchen Fällen ist, insbesondere zu Beginn der Behandlung, besondere Vorsicht geboten.

Es besteht die Möglichkeit, dass Prazepam die sedative Wirkung von 4-Hydroxybutansäure (Natriumoxybat) potenziert und somit zu einer verstärkten Atemdepression führen kann. Von einer Kombination wird deshalb abgeraten.

Theophyllin und Koffein können die Wirkung von Benzodiazepinen abschwächen.

CYP3A4-Hemmer können die Metabolisierung von Prazepam verzögern und hierdurch das Toxizitätspotenzial erhöhen.

Orale Kontrazeptiva können die Wirkung von Prazepam verstärken, da sie den oxidativen Metabolismus hemmen, wodurch die Serumkonzentrationen von gleichzeitig verabreichten, ebenfalls einem oxidativen Metabolismus unterliegenden Benzodiazep-

pinen erhöht werden. Bei Patientinnen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, sollte auf Hinweise für eine verstärkte Wirksamkeit von Prazepam geachtet werden.

Zusammen mit Clozapin müssen Benzodiazepine vorsichtig verabreicht werden, da diese additive ZNS-depressive Effekte auslösen können. Bei Patienten, die Clozapin zusammen mit oder nach einer Therapie mit Benzodiazepinen erhalten hatten, kam es in seltenen Fällen zu schweren Verwirrheitszuständen, Hypotonie und Atemdepression. Bei Patienten, die gleichzeitig Clozapin erhalten, darf die Initialdosis des Benzodiazepins so lange nur ca. die Hälfte der üblichen Dosis betragen, bis entsprechende Erfahrungswerte bei dem jeweiligen Patienten vorliegen.

Es wurden Interaktionen zwischen bestimmten Benzodiazepinen (z. B. Midazolam, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Triazolam) und antiretroviralen Therapien (z. B. HIV-Protease-Inhibitoren wie Ritonavir oder Saquinavir) beobachtet. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung von Prazepam mit antiretroviralen Therapien vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Prazepam bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Prazepam darf während der gesamten Schwangerschaft nur in Ausnahmefällen bei zwingender Indikation angewendet werden. Die bisherigen Beobachtungen am Menschen geben keine eindeutigen Hinweise auf teratogene Wirkungen.

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 das Auftreten von Fehlbildungen (z. B. Gaumenspalten) ergaben. In diesen Fällen war die Exposition meistens im 1. Schwangerschaftsdrittel erfolgt. Bei Dauertherapie im letzten Schwangerschaftsdrittel kann es zu einer intrauterinen Wachstumsverzögerung kommen. Einige Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung pränatal exponierter Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen liegen vor.

Der behandelnde Arzt hat Patientinnen im gebärfähigen Alter aufzufordern, eine während der Behandlung mit Prazepam eintretende Schwangerschaft sofort mitzuteilen, und im gegebenen Fall über eine Weiterführung bzw. ein Absetzen der Behandlung zu entscheiden.

Die Gabe von Prazepam im letzten Schwangerschaftsdrittel und unmittelbar vor oder während der Geburt kann beim Säugling Hypothermie, herabgesetzte Muskelspannung, Apathie, leichte Atemdepression und Trinkschwäche (sogenanntes „floppy infant syndrome“) sowie Entzugssymptome (Tremor, Erregbarkeit, Hypertonie, Durchfall/ Erbrechen und heftiges Saugen) hervorrufen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

Da der aktive Prazepam-Metabolit Nordazepam in die Muttermilch übertritt (siehe Abschnitt 5.2), kann eine Beeinflussung des kindlichen Organismus nicht ausgeschlossen werden; mit einer Akkumulation nach wiederholter Gabe muss gerechnet werden. Daher sollte Prazepam in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn wiederholte oder hohe Dosen von Prazepam in der Stillzeit zwingend indiziert sind, ist abzustillen.

Fertilität

Die Anwendung von Prazepam in hohen Dosen senkte die männliche Fertilität bei Ratten, möglicherweise aufgrund einer verzögerten Spermatogenese. Ein Rückgang der Fertilität und der Paarungsbereitschaft der Weibchen wurde bei Ratten ebenfalls beobachtet.

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

Sedierung, Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit und beeinträchtigte Muskelfunktion können sich nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer bzw. im Zusammenwirken mit Alkohol.

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Siehe Tabelle auf Seite 4

Bei Patienten mit Atemwegsobstruktionen und mit Hirnschädigungen kann eine atemdepressive Wirkung in Erscheinung treten.

Amnesie

Benzodiazepine können bereits in therapeutischer Dosierung anterograde Amnesien verursachen, insbesondere während der ersten Stunden nach Einnahme. Dieses Risiko ist dosisabhängig und kann durch eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer (7 bis 8 Stunden) verringert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Depressionen

Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen demaskiert werden (siehe Abschnitt 4.4 „Spezifische Patientengruppen“).

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychiatrischen sowie sogenannten „paradoxen Reaktionen“ wie Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Wut, Alpträumen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen Verhaltensstörungen kommen. In solchen Fäl-

len sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Abhängigkeit

Die Anwendung (selbst in therapeutischen Dosen) kann zur Entwicklung einer physischen Abhängigkeit führen: das Beenden der Therapie kann zu Entzugserscheinungen oder Rebound-Phänomenen führen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Psychische Abhängigkeit kann auftreten. Es liegen Berichte über den Missbrauch von Benzodiazepinen vor (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung oder Vergiftung mit Demetrin/ Mono Demetrin ist in jedem Fall unverzüglich ein Arzt (z. B. Giftnotruf) um Rat zu fragen.

Symptome

Anzeichen einer (leichten) Überdosierung können Schläfrigkeit, Benommenheit, Sehstörungen, undeutliches Sprechen, Blutdruckabfall, Gang- und Bewegungsunsicherheit und Muskelschwäche sein.

In Fällen hochgradiger Vergiftung kann es zu Tiefschlaf bis Bewusstlosigkeit, Störung der Atemfunktion und Kreislaufkollaps kommen.

Therapie

Die Beurteilung des Schweregrades der Vergiftung und die Festlegung der therapeutischen Maßnahmen erfolgen durch den Arzt. Patienten mit leichteren Vergiftungserscheinungen sollten unter medizinischer Kontrolle ausschlafen. In schwereren Fällen können weitere Maßnahmen (Kreislaufstabilisierung, Intensivüberwachung, gegebenenfalls Magenspülung [nur durch entsprechend ausgebildetes Personal vorzunehmen]) erforderlich werden. Bei erhaltenem Bewusstsein ist es sinnvoll, vorher frühzeitig Erbrechen auszulösen.

Bei Erregungszuständen kann z. B. initial Haloperidol verabreicht werden.

Für die Aufhebung der zentraldämpfenden Wirkung von Benzodiazepinen steht der spezifische Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil zur Verfügung.

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung und des großen Verteilungsvolumens dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Prazepam-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzodiazepin-Derivate
ATC-Code: N05BA11

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Psychiatrische Erkrankungen					
	Verwirrtheit, lebhaftere Träume				Arzneimittelmissbrauch (siehe Abschnitt 4.4), Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems					
unerwünschte Müdigkeit am Tag (Mattigkeit), verlängerte Reaktionszeit	Benommenheit, Schläfrigkeit, Ausgelassenheit, Bewegungs- und Gangunsicherheit (Ataxie), Kopfschmerzen, Tremor, verlangsamt oder undeutliches Sprechen (Artikulationsstörungen), Stimulation, Schwindel, Hyperaktivität	Synkope			
Augenerkrankungen					
	Sehstörungen (Doppelbilder, Nystagmus)				
Herzerkrankungen					
	Palpitationen				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	Mundtrockenheit, Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit, Obstipation)				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	Diaphoresse, transients Hautausschlag	Pruritus, allergische Hauterscheinungen (Urtikaria, reversible Exantheme)			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
	muskuläre Hypotonie bei älteren Patienten, Gelenkschmerzen	Fußödeme			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
		Dysurie, Miktionshäufigkeit erhöht, Inkontinenz	Schwierigkeiten zum Beginn der Miktions, Polyurie	Minderung der Libido	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
		Frigidität, Impotenz		Menstruationsstörungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	Erschöpfung, Schwächegefühl				Sturzgefahr, Arzneimittelentzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Untersuchungen					
		Veränderungen der Leberwerte, Blutdruckabfall, Gewichtszunahme			

Prazepam, der Wirkstoff von Demetrin/ Mono Demetrin, ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepin-Derivate und besitzt spannungs-, erregungs- und angstdämpfende sowie sedierende und hypnotische Wirkungen. Darüber hinaus hat Prazepam zentral muskelrelaxierende und antikonvulsive Effekte.

Prazepam und sein aktiver Metabolit Nordazepam (siehe Abschnitt 5.2) haben eine Affinität zu spezifischen Benzodiazepin-Rezeptoren im Gehirn. Die Affinität von Nordazepam ist relativ hoch und etwa 16-fach größer als die von Prazepam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Prazepam wird nach oraler Einnahme nur sehr langsam und unvollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Als Prodrug

unterliegt Prazepam einem weitgehenden First-Pass-Metabolismus in der Leber und wird wahrscheinlich auch in der Darmschleimhaut zu seinem aktiven Metaboliten N-Desmethyldiazepam (Nordazepam) metabolisiert.

Der genaue Anteil an resorbierter Prazepam-Dosis, der in Nordazepam umgewandelt wird, ist nicht bekannt.

Prazepam erscheint sowohl nach Einmalgabe als auch im Steady State nur in Spuren im Plasma. Schon 30 Minuten nach oraler Gabe von 30 mg Prazepam erreichte Nordazepam eine mindestens 10-fach höhere Plasmakonzentration als Prazepam.

Maximale Plasmakonzentrationen an Prazepam (8 bis 32 ng/ml) werden nach Einmalgabe von 30 mg nach 30 Minuten bis

4 Stunden erreicht. Die entsprechenden Werte für Nordazepam betragen bei starken interindividuellen Schwankungen im Mittel 320 bis 340 ng/ml nach etwa 2 bis 8 Stunden, in Ausnahmefällen wird die maximale Plasmakonzentration an Nordazepam sogar erst nach 48 Stunden erreicht. Der Steady State wird bei täglicher Gabe von 30 mg Prazepam nach etwa 10 Tagen erreicht, die Plasmakonzentrationen liegen hier bei weniger als 5 ng/ml Prazepam und bei etwa 1.000 ng/ml Nordazepam.

Die Plasmaeiweißbindung beträgt für Prazepam 88 % und für Nordazepam bei überwiegender Bindung an Albumin 97 %. Weniger als 10 % der im Blut vorhandenen Nordazepam-Konzentration ist an Erythrozyten gebunden.

Das Verteilungsvolumen beträgt 1,4 bis 3,0 l/kg.

Die Plasmahalbwertszeit liegt für Prazepam bei etwa 1,3 Stunden und für Nordazepam im Mittel bei 50 bis 80 Stunden, wobei aber individuelle Schwankungen zwischen 30 und mehr als 200 Stunden möglich sind. Signifikant kürzere Halbwertszeiten von Nordazepam wurden bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern, längere Halbwertszeiten hingegen bei älteren Männern gegenüber jungen Probanden beiderlei Geschlechts und gegenüber älteren Frauen gefunden.

Prazepam wird im Organismus vollständig metabolisiert. Neben dem Hauptmetaboliten Nordazepam (84 % der im Plasma vorliegenden Metaboliten) sind in sehr viel geringerer Konzentration im Plasma auch Oxazepam (12 %) und 3-Hydroxyprazepam (4 %) nachweisbar. Oxazepam liegt zu gleichen Anteilen frei und glukuronidiert vor, 3-Hydroxyprazepam ausschließlich als Glukuronid.

Hauptmetaboliten im Urin sind die Glukuronide von Oxazepam und 3-Hydroxyprazepam, die im Verhältnis 4 : 1 vorliegen. Nordazepam ist im Urin nur in Spuren und unverändertes Prazepam überhaupt nicht nachweisbar. Nach Gabe von 25 mg Prazepam wurden nach 48 Stunden erst 22 % der Dosis im Urin und 7 % in den Fäzes gefunden.

Plazentagängigkeit und Übergang in die Muttermilch

Nordazepam gelangt in den fetalen Kreislauf und erreicht im fetalen Herzen und in der Plazenta dem mütterlichen Blut vergleichbare Konzentrationen. Unverändertes Prazepam wurde im fetalen Kreislauf nicht nachgewiesen. Nordazepam tritt in die Muttermilch über, wobei die Konzentrationen nur 10 % der Plasmakonzentration erreichen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Nach Langzeitanwendung traten bei Ratten und Hunden reversible Hepatopathien (Ratte: 75 mg/kg über 18 Monate; Hund: dosisabhängig ab 5 mg/kg über 400 Tage) auf, die durch Lebergewichtszunahme, Fettinfiltration und Cholestase gekennzeichnet waren.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Über die potentielle Mutagenität von Prazepam liegt kein Erkenntnismaterial vor. Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keinen Hinweis auf eine tumorerzeugende Wirkung.

Reproduktionstoxizität

Prazepam senkte die Fertilität männlicher Ratten bei Dosen von 1.000 mg/kg, was möglicherweise auf eine verzögerte Spermatogenese zurückzuführen ist, und bei weiblichen Ratten wurde ein Rückgang der Fertilität und der Paarungsbereitschaft bei Dosen von > 80 mg/kg beobachtet.

Die Verabreichung von Prazepam während der Gestation führte bei Kaninchen bei Dosen ab 12 mg/kg zu einer verminderten Trächtigkeitsrate und ab > 25 mg/kg zu Aborten, während bei Ratten im maternalen Dosisbereich (ab 1.000 mg/kg/Tag) fötale Schwanzaplasien und Ödeme auf-

traten und ein vermehrtes Absterben der Feten zu beobachten war. Missbildungen bei Ratten und Aborten bei Kaninchen traten beim 162-Fachen bzw. 8-Fachen der menschlichen Dosis basierend auf der Körperoberfläche auf.

In Prä- und Postnatalstudien bei Ratten erhöhte die Verabreichung von Prazepam in Dosen von > 20 mg/kg die Mortalität der Nachkommen.

Die Gabe von Prazepam in der Spätträchtigkeit führte bei der Ratte zu einer lang dauernden Suppression der zellulären Immunantwort der Nachkommen. Es gibt Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen von Benzodiazepin-exponierten Muttertieren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Demetrin
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid

Mono Demetrin
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

PVC-Aluminium-Blister

Demetrin
10 Tabletten **N 1**
20 Tabletten **N 2**
50 Tabletten **N 3**

Mono Demetrin
20 Tabletten **N 2**
50 Tabletten **N 3**

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Demetrin: 6414629.00.00
Mono Demetrin: 750.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Demetrin:
Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Juni 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. August 2012

Mono Demetrin:
Datum der Erteilung der Zulassung: 31. März 1980
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Juni 2005

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Sonstige Hinweise

Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepinen:

Benzodiazepine sind Arzneistoffe, die überwiegend zur vorübergehenden Behandlung schwerer Angstzustände und Schlafstörungen eingesetzt werden. Nach bisherigen Erkenntnissen werden Benzodiazepine zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet, was zur Entwicklung einer Abhängigkeit 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. Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation (Rebound-Schlaflosigkeit, Rebound-Angst, delirante Syndrome, Krämpfe), Gedächtnisstörungen sowie neuropsychiatrische Nebenwirkungen. Sie können auch die pharmakokinetischen Eigenschaften anderer Arzneistoffe beeinflussen. Neben der Entwicklung einer Abhängigkeit 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. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!
6. Innerhalb der Therapiedauer möglichst frühzeitig schrittweise Dosisreduktion (Ausschleichen) bzw. Vergrößerung des Dosierungsintervalls, um Entzugssymptome, wie z. B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle zu vermeiden.
7. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
8. Verordnungen von Benzodiazepinen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgestellt und dem Patienten persönlich ausgehändigt werden.
9. Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformation sowie der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
10. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt