

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Librium Tabs 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 25 mg Chlordiazepoxid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 87,185 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die Filmtabletten sind grau-grün und haben eine Kreuzbruchkerbe auf beiden Seiten. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Librium Tabs wird angewendet zur symptomatischen Kurzzeitbehandlung von Angstzuständen bei Erwachsenen, wenn die Angst für den Patienten schwerwiegend, beeinträchtigend oder außergewöhnlich stark belastend ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Darreichungsform, die Dosierung und Dauer der Anwendung richten sich nach der individuellen Reaktionslage sowie der Art und Schwere der Erkrankung. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering wie möglich und die Dauer der Anwendung so kurz wie möglich zu halten.

Erwachsene

Erwachsene nehmen täglich bis zu 2 ½ Filmtabletten ein (entsprechend 62,5 mg Chlordiazepoxid). Dabei sind die Einzelnahmen so zu verteilen, dass nicht mehr als 1 Filmtablette (entsprechend 25 mg Chlordiazepoxid) auf einmal genommen wird.

Ältere und geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atmungsschwäche sowie gestörter Leber- oder Nierenfunktion erhalten in der Regel die Hälfte der oben angegebenen Dosen.

Die Behandlung kann abends mit 1 Filmtablette begonnen werden. Oft genügt auch die alleinige Einnahme 1 Filmtablette am Abend zur Normalisierung des Schlafes und Beschwerdefreiheit am darauffolgenden Tag. Die Teilbarkeit der Filmtablette ermöglicht die zusätzliche Einnahme von ¼ oder ½ Filmtablette am Morgen und Mittag, falls zu Beginn der Behandlung die Wirkung 1 Filmtablette am Abend nicht ganz ausreicht, um am folgenden Tag Ausgeglichenheit und Beschwerdefreiheit zu erzielen.

Im höheren Alter empfiehlt sich eine einschleichende Behandlung, beginnend mit ½ Filmtablette am Abend und Steigerung um ¼ Filmtablette pro Tag bis zum Eintritt der gewünschten Wirkung.

Anhaltende Beschwerdefreiheit ohne weitere bzw. nur noch gelegentliche Einnahme des Medikamentes ist Nahziel der Behandlung.

Daher sollte nach stabiler Besserung über einen Zeitraum von 10 Tagen die Dosis versuchsweise täglich um ¼ Filmtablette vermindert werden.

Bei akuten Erkrankungen sollte die Anwendung von Librium Tabs auf Einzelgaben oder wenige Tage beschränkt werden.

Bei chronischen Erkrankungen richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Therapieverlauf.

Nach zweiwöchiger täglicher Einnahme ist vom behandelnden Arzt unter schrittweiser Verringerung der Dosis abzuklären, ob die Gabe von Librium Tabs weiterhin indiziert ist.

Die Behandlung wird durch langsam ausschleichende Dosierung beendet.

Kinder und Jugendliche

Librium Tabs ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (vorzugsweise ein Glas Trinkwasser) eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Librium Tabs darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis, schwerer Lungeninsuffizienz, Atemdepression, schwerer Leberinsuffizienz, Schlafapnoe-Syndrom
- Abhängigkeitsanamnese (Alkohol, Medikamente oder Drogen)
- Spinalen und zerebellaren Ataxien
- akuter Vergiftung mit zentraldämpfenden Mitteln (z. B. Alkohol, Schlaf- oder Schmerzmitteln sowie Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium)

Librium Tabs darf Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hinweis:

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

Da Chlordiazepoxid ein Benzodiazepin mit lang anhaltender Wirkung ist, sollte der Patient zu Beginn der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden. Falls nötig, kann die Dosierung oder die Häufigkeit der Anwendungen reduziert werden. Dadurch wird einer Anreicherung des Wirkstoffs im Körper und somit einer Überdosierung vorgebeugt. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten sowie Patienten in reduziertem Allgemeinzustand oder mit hirnorganischen Veränderungen sowie mit Kreislauf- oder Ateminsuffizienz.

Toleranzentwicklung

Die wiederholte Anwendung von Benzodiazepinen über einen Zeitraum von einigen Wochen kann zu einem gewissen Verlust der hypnotischen Wirkung führen.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit führen. Dies gilt nicht nur für die missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern auch bereits für den therapeutischen Dosierungsbereich.

Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Insbesondere bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder bei Patienten mit ausgeprägter Persönlichkeitsstörung in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet. Diese können sich in Depression, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Nervosität, außergewöhnlicher Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Verwirrtheit, Stimmungswechsel, Rebound-Schlaflosigkeit, Schwitzen, Diarrhoe und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Über Missbrauch von Benzodiazepinen wurde berichtet.

Wiederkehr der Schlaflosigkeit und Angst

Hierbei handelt es sich um ein vorübergehendes Syndrom, bei dem die Symptome, welche zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen führten, nach Absetzen der Behandlung in verstärkter Form wiederkehren können.

Dieses Syndrom kann von anderen Reaktionen begleitet werden, wie Stimmungsschwankungen, Angst oder Schlafstörungen und Unruhe. Da das Risiko von Absetzungsphänomenen nach plötzlichem Absetzen der Behandlung größer ist, wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu verringern.

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein und einschließlich eines stufenweisen Ausschleichprozesses 4 Wochen nicht übersteigen. Eine Verlängerung des Behandlungszeitraums sollte nicht ohne eine Neueinschätzung der Situation erfolgen.

Patienten sollten zu Beginn der Behandlung über den begrenzten Behandlungszeitraum und das ausschleichende Absetzen informiert werden. Darüber hinaus ist es wichtig, dass der Patient über mögliche Rebound-Phänomene während des Absetzens aufgeklärt wird, wodurch die Angst vor solchen Symptomen – falls sie beim Absetzen des Medikaments auftreten sollten – verringert werden kann.

Langwirksame Benzodiazepine sollten nicht gegen kurzwirksame Benzodiazepine ausgetauscht werden, da hier die Gefahr von Entzugserscheinungen besteht.

Amnesie

Benzodiazepine können eine anterograde Amnesie hervorrufen. Das bedeutet, dass nach erfolgter Arzneimittelaufnahme unter Umständen Handlungen ausgeführt werden, an die sich der Patient später nicht mehr erinnern kann.

Die Amnesie kann einige Stunden nach Einnahme auftreten und über mehrere Stunden anhalten. Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosierung und kann durch eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer (7-8 Stunden) verringert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Psychiatrische und paradoxe Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychiatrischen sowie „paradoxen“ Reaktionen wie Ruhelosigkeit, gesteigerter Erregbarkeit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wut, Alpträumen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten, Demaskierung von Depressionen mit suizidalen Tendenzen und anderen negativen Verhaltensänderungen kommen. In diesem Falle sollten die Benzodiazepine abgesetzt werden.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Librium Tabs und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie Librium Tabs zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Librium Tabs 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).

Bestimmte Patientengruppen

Ältere Patienten sollten eine verminderte Dosis erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Ebenso wird eine niedrigere Dosis für Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz wegen des Risikos einer Atemdepression empfohlen. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz dürfen nicht mit Benzodiazepinen behandelt werden, da hierbei die Gefahr einer Enzephalopathie besteht. Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankungen sollten niedrigere Dosen erhalten.

Benzodiazepine sind nicht zur Behandlung von chronischen Psychosen, Phobien oder Zwangsstörung geeignet. Benzodiazepine werden zur Primärbehandlung von psychischen Erkrankungen nicht empfohlen.

Librium Tabs sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder mit

Angst assoziierten Depressionen eingesetzt werden, da hierdurch Depressionen mit Suizidalität demaskiert werden können. Besondere Vorsicht ist bei der Verschreibung von Benzodiazepinen an Patienten mit Persönlichkeitsstörung geboten. Benzodiazepine dürfen nicht bei Patienten mit einer Abhängigkeitsanamnese (Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit) angewendet werden (siehe 4.3).

Im Falle eines Verlusts oder Trauerfalls kann die psychologische Aufarbeitung durch Benzodiazepine beeinträchtigt werden.

Aufgrund des muskelrelaxierenden und sedierenden Effekts besteht Sturzgefahr. Ältere Patienten können sich dabei Knochenbrüche zuziehen. Insbesondere bei nächtlichem Aufstehen ist deshalb Vorsicht geboten.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Librium Tabs nicht einnehmen.

Librium enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Librium Tabs mit anderen zentral wirksamen Medikamenten wie Neuroleptika, Tranquillizern, Antidepressiva, Hypnotika, Analgetika, Anästhetika oder sedativen Antihistaminika kombiniert werden, ist es wahrscheinlich, dass sich die zentraldämpfende Wirkung verstärkt.

Bei Kombination mit Betäubungsmitteln kann es zu einer Euphorieverstärkung kommen, was zu einem erhöhten psychischen Abhängigkeitspotenzial führen kann. Ältere Patienten benötigen eine spezielle Überwachung.

Bei Kombination mit 4-Hydroxybutansäure (Natriumoxybat) kann es zu einer verstärkten Atemdepression kommen.

Gleichzeitiger Alkoholgenuss sollte vermieden werden. Die betäubende Wirkung kann verstärkt werden, wenn Librium Tabs zusammen mit Alkohol eingenommen werden. Dies kann die Fähigkeit, zu fahren oder Maschinen zu bedienen, nachteilig beeinflussen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxantien kann die muskelrelaxierende Wirkung verstärkt werden – insbesondere bei älteren Patienten und bei höherer Dosierung (erhöhte Sturzgefahr). Auch die Wirkung von Analgetika und Lachgas kann verstärkt werden.

Wenn Librium Tabs in Kombination mit Antiepileptika angewendet werden, können Nebenwirkungen verstärkt auftreten, speziell mit Hydantoinen, Barbituraten oder Kombinationen, die diese Wirkstoffe enthalten. Dies erfordert eine besondere Sorgfalt bei der Einstellung der Dosis am Anfang der Behandlung.

Opiode

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder

verwandte Arzneimittel wie Librium Tabs 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 werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es konnte gezeigt werden, dass bekannte Inhibitoren von Leberenzymen, z. B. Cimetidin, Omeprazol, Makrolidantibiotika (wie Erythromycin) und Disulfiram die Ausscheidung von Benzodiazepinen vermindern und somit deren Wirkung verstärken können. Dies gilt auch für die Einnahme von Kontrazeptiva.

Bekannte Induktoren von Leberenzymen, z. B. Rifampicin, können die Ausscheidung von Benzodiazepinen steigern.

Bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln stehen (z. B. mit zentral wirksamen Antihypertonika, Beta-Rezeptorenblockern, Antikoagulantien und herzwirksamen Glykosiden), sind Art und Umfang der Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar. Bei gleichzeitiger Anwendung von Librium Tabs ist deshalb (besonders vor Beginn der Behandlung) besondere Vorsicht geboten, und der behandelnde Arzt sollte vor der Verabreichung von Librium Tabs klären, ob entsprechende Dauerbehandlungen bestehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitEmpfängnisverhütung bei männlichen und weiblichen Patienten

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Chlordiazepoxid (siehe Abschnitt 5.3) sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und für die Dauer von 7 Monaten nach Beendigung der Behandlung effektive Verhütungsmaßnahmen anwenden.

Der behandelnde Arzt sollte Patientinnen auffordern, eine während der Behandlung mit Librium Tabs geplante oder eintretende Schwangerschaft sofort mitzuteilen, um einen Abbruch der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Männlichen Patienten, die mit Chlordiazepoxid behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und 4 Monate danach effektive Verhütungsmaßnahmen anzuwenden und kein Kind zu zeugen.

Schwangerschaft

Chlordiazepoxid passiert die Plazentaschranke.

Es liegen unzureichende Human- und Tierdaten zu einer Anwendung von Chlordiazepoxid während der Schwangerschaft vor. In Tierversuchen konnte eine Reproduktionstoxizität gezeigt werden (siehe Abschnitt 5.3).

Librium Tabs sollten in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, insbesondere nicht während des ersten und letzten Trimesters, außer es gibt zwingende Gründe für die Anwendung.

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 Gaumenspalten ergaben und einige Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung pränatal exponierter Kinder nach Überdosierung und Vergiftungen vorliegen.

Es wurde berichtet, dass die Gabe von hohen Dosen oder die verlängerte Verabreichung niedrigerer Dosen von Benzodiazepinen im letzten Trimester der Schwangerschaft oder während der Wehen zu Unregelmäßigkeiten der Herzrate des Fötus und zu Atemdepression, Hypotonie, Unterkühlung bei Neugeborenen und Trinkschwäche (floppy infant syndrome) führt. Bei dauerhafter Einnahme von Benzodiazepinen während späterer Schwangerschaftsstadien besteht für das Kind die Gefahr einer physischen Abhängigkeit und daraus resultierender Entzugserscheinungen nach der Geburt.

Stillzeit

Librium Tabs sollten nicht während der Stillzeit eingenommen werden, da Chlordiazepoxid in die Muttermilch übertritt. Bei zwingender Indikation sollte abgestellt werden.

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

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Einnahme von Benzodiazepinen die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigen kann. Sedierung, Amnesie, eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit und beeinträchtigte Muskelfunktion können sich nachteilig auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen auswirken. Im Falle von unzureichendem Schlaf kann die Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit verstärkt werden. Des Weiteren sollten die Patienten darauf aufmerksam gemacht werden, dass im Zusammenwirken mit Alkohol jegliche Beeinträchtigung verstärkt werden kann und deshalb Alkoholgenuß während der Behandlung vermieden werden sollte

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen schließen Sedierung, Schwindelgefühl, Somnolenz, Ataxie, Ermüdung und Gleichgewichtsstörungen ein. Diese Nebenwirkungen sind dosisabhängig und können, sogar bei Einnahme einer einzelnen Dosis, auch am nächsten Tag andauern. Diese Phänomene treten jedoch hauptsächlich zu Beginn der Behandlung auf und verschwinden bei andauernder Therapie. Ältere Patienten sind besonders anfällig für die Auswirkungen zentraldämpfender Arzneimittel und es könnte Verwirrtheit auftreten, insbesondere wenn hirnorganische Veränderungen vorliegen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 4

Bei der Einnahme von Benzodiazepinen kann es zu Reaktionen wie Ruhelosigkeit, Agitation, Reizbarkeit, Verwirrtheit, aggressives Verhalten, Wahnzustände, Wutanfälle, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, und abnormales Verhalten kommen (siehe Abschnitt 4.4). Diese können bei Anwendung dieses Produktes durchaus schwerwiegend sein und treten häufiger bei Kindern und älteren Patienten auf.

Die Einnahme (auch unter der therapeutischen Dosis) kann zur Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit führen: Das Absetzen der Therapie kann zu einem Entzugs- oder Rebound-Phänomen führen. Psychische Abhängigkeit kann auftreten. Über Missbrauch von Benzodiazepinen wurde berichtet.

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

Wie auch bei anderen Benzodiazepinen ist eine Überdosierung von Chlordiazepoxid im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich, es sei denn, dass es zusammen mit anderen ZNS-wirksamen Substanzen – insbesondere Alkohol – eingenommen wurde (Cave: Mehrfachintoxikation!).

Symptome der Überdosierung

Intoxikationen mit Benzodiazepinen sind gewöhnlich – in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet, die von Somnolenz, geistiger Verwirrung, Lethargie, Sehstörungen und Dystonie bis hin zu Ataxie und Dysarthrie, Bewusstlosigkeit, zentraler Atem- und Kreislaufdepression und Koma reichen können.

Therapie der Überdosierung

Bei der Behandlung einer Arzneimittelüberdosierung sollte beachtet werden, dass möglicherweise mehrere Substanzen eingenommen wurden. Patienten mit leichten Vergiftungserscheinungen sollten unter Atem- und Kreislaufkontrolle ausschlafen. Induziertes Erbrechen wird nicht empfohlen. Durch die Verabreichung von Aktivkohle kann die Resorption begrenzt werden. Eine Magenspülung wird nicht routinemäßig empfohlen, jedoch kann diese in schweren Fällen eine Maßnahme darstellen. In schweren Fällen können weitere Maßnahmen (Kreislaufstabilisierung, Intensivüberwachung) erforderlich werden.

Respiratorische und kardiovaskuläre Funktionen sollten bei der Intensivbetreuung besonders überwacht werden.

Aufgrund der hohen Proteinbindung und des hohen Verteilungsvolumens von Chlordiazepoxid scheint eine forcierte Diurese

oder eine Hämodialyse von geringem Nutzen zu sein.

Zur Aufhebung der zentral dämpfenden Wirkungen von Benzodiazepinen ist Flumazenil bei Intoxikation mit schweren Atem- und Herzkreislaufproblemen angezeigt. Jedoch sollte durch die Gabe von Flumazenil die Grundversorgung der Atemwege und der Atmung nicht beendet werden. Die standardmäßige Gabe von Flumazenil ist kontraindiziert, da es zu Nebenwirkungen wie Krampfanfällen kommen kann.

Der Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil sollte nicht bei Epilepsiepatienten, die mit Benzodiazepinen behandelt wurden, gegeben werden. Benzodiazepin-Antagonismus kann bei diesen Patienten Anfälle hervorrufen. Im Falle von Exzitation sollten Barbiturate nicht angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Anxiolytika, Benzodiazepin-Derivate ATC-Code: N05BA02

Chlordiazepoxid ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepine mit spannungs-, erregungs- und angstdämpfenden Eigenschaften sowie sedierenden und hypnotischen Effekten. Darüber hinaus zeigt Chlordiazepoxid den Muskeltonus dämpfende und antikonvulsive Wirkungen.

Chlordiazepoxid ist ein Agonist mit geringer Affinität zu den Benzodiazepin-Rezeptoren an GABAergen Neuronen. Die Aktivierung des Benzodiazepinrezeptors verstärkt die Wirkung von GABA. GABAerge Neuronen haben im Nervensystem eine hemmende Wirkung. Dies führt zu einer Verminderung verschiedener 5-HT-, Dopamin- und Noradrenalin-vermittelter Wirkungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Librium wird gut absorbiert, maximale Plasmawerte werden ein bis zwei Stunden nach der Verabreichung erreicht. Das Arzneimittel hat eine Halbwertszeit von 6-30 Stunden, wobei eine Abhängigkeit von Alter und Geschlecht besteht. Steady-state wird gewöhnlich innerhalb von drei Tagen erreicht. Da Chlordiazepoxid eine „low clearance drug“ ist (hepatische Extraktion aus dem Plasma durchschnittlich 2,5%), kommt es bei Dauermedikation zu Akkumulation, besonders der aktiven Metaboliten. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 94 bis 97%.

Verteilung und Biotransformation

Chlordiazepoxid wird zu Desmethylchlordiazepoxid metabolisiert. Demoxepam und Desmethyl Diazepam werden ebenso im Plasma von Patienten gefunden. Der aktive Metabolit Desmethylchlordiazepoxid hat eine Halbwertszeit von 10-18 Stunden, jene von Demoxepam wurde mit 21-78 Stunden angegeben und die von N-Desmethyl Diazepam mit etwa 44 Stunden. Weniger als 1% Chlordiazepoxid erscheinen innerhalb von 0 bis 48 Stunden unverändert im Urin.

| Organsysteme | Häufig | Selten | Häufigkeit nicht bekannt |
|--|---|--|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | Knochenmarkdepression (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie) | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Überempfindlichkeit |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | Appetitsteigerung |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | Halluzinationen, Abhängigkeit, Depressionen ²⁾ , Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, getrübtter Bewusstseinszustand, Aggression, Wahn, Alpträume, Psychosen, abnormales Verhalten, Emotionale Erkrankungen, paradoxe Arzneimittelwirkung (z. B. Angst, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, Suizidversuch, Suizidgedanken), Aufmerksamkeitsstörungen, Entzugssyndrom (z. B. Schlafstörungen, abnorme Träume, Angst, Anspannung, Unruhe mit ggf. körperlichen Symptomen wie Tremor, Hyperhidrosis oder Konvulsion) |
| Erkrankungen des Nervensystems | Amnesie ¹⁾ , Sedierung, Schwindelgefühle, Somnolenz, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Verwirrheitszustände, verlängerte Reaktionszeit, Kopfschmerz | Vertigo | Sprechstörungen, Gangstörungen, extrapyramidale Erkrankungen (z. B. Tremor, Dyskinesie) |
| Augenerkrankungen | | Sehverschlechterung (z. B. Doppeltsehen, Nystagmus) | |
| Gefäßerkrankungen | | Hypotonie | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | Atemdepression |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | Gastrointestinale Erkrankungen | Veränderter Speichelfluss |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | Ikterus, Leberfunktionstest abnormal (z. B. Bilirubin im Blut erhöht, Transaminasen erhöht, alkalische Phosphatasen im Blut erhöht) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Hautreaktion (z. B. Ausschlag) | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | | Muskelschwäche, Muskelspasmen |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Harnverhaltung | Inkontinenz |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | Libidostörungen, Erektionsstörungen, Menstruationsbeschwerden bis hin zu Anovulation, Galaktorrhoe |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Ermüdung | | Sturzgefahr |
| Untersuchungen | | | Gewicht erhöht |

¹⁾ Anterograde Amnesie kann unter therapeutischen Dosen auftreten, mit einem erhöhten Risiko bei höheren Dosierungen. Sie kann zusammen mit unangemessenem Verhalten auftreten.

²⁾ Bereits bestehende Depressionen können durch Benzodiazepine zum Vorschein kommen.

Chlordiazepoxid passiert die Plazentaschranke und tritt in die Muttermilch über.

Chlordiazepoxid erscheint relativ langsam in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF); das Gleichgewicht zwischen CSF und Plasma wird nach etwa 2 Stunden erreicht.

Steady-state-Werte dieser aktiven Metaboliten werden nach 10-15 Tagen erreicht, mit Konzentrationen, die ähnlich denen der Vorläufersubstanz sind.

Es konnte keine eindeutige Korrelation zwischen dem Blutspiegel von Chlordiazepoxid und dessen klinischer Wirkungen gezeigt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

In-vivo- und *in-vitro*-Untersuchungen mit Chlordiazepoxid ergeben ein uneindeutiges Bild was eine mutagene Wirkung angeht.

Die Relevanz positiver Befunde ist derzeit unklar.

Bei Mäusen deuten positive Effekte auf männliche Spermien, bei Exposition von oralen Dosen die vergleichbar oder höher als die maximal empfohlene Dosis sind, auf Klastogenität hin.

In Kanzerogenitätsstudien traten bei Mäusen in hohen Dosen vor allem bei männlichen Tieren vermehrt Lebertumore auf,

während bei Ratten keine Inzidenzerhöhung von Tumoren gesehen wurde.

Reproduktionstoxizität:

Bisherige Beobachtungen am Menschen haben keine eindeutigen Hinweise auf eine teratogene Wirkung ergeben, jedoch sind in tiereperimentellen Studien ein häufigeres Auftreten von Totgeburten sowie der Tod von Jungtieren, Veränderungen des Urogenitaltraktes, Lungenanomalien und Fehlbildungen des Schädels (Exencephalie, Gaumenspalten) sowie Verhaltensstörungen bei den Nachkommen und neurochemische Veränderungen beobachtet worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
hochdisperses Siliciumdioxid
Hypromellose
Ethylcellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Macrogol 400
Poly(methyl, phenylsiloxan), Viskosität:
15-25 mPa·sec
Saccharin-Natrium 2 H₂O
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Indigocarmin (E 132)

Tablettenfilm:

Hypromellose
Macrogol 400
Saccharin-Natrium 2 H₂O
Dimeticon-alpha-Octadecyl-omega-hydroxypoly(oxyethylen)-x-Sorbinsäure-Wasser (35 : 1,5 : 0,1 : 63,4)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Librium Tabs ist in Braunglasflaschen mit 20 und 50 Filmtabletten erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

6044316.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

22. Juli 1970

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Benzodiazepine sind Arzneistoffe, die überwiegend zur vorübergehenden Behandlung schwerer Angstzustände und Schlafstörungen eingesetzt werden. Nach bisherigen Erkenntnissen werden Benzodiazepine zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet, was zu einer Abhängigkeitsentwicklung führen kann. Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung an. Neben ihrem Abhängigkeitspotential 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 Abhängigkeitsentwicklung gibt auch der Missbrauch von Benzodiazepinen seit längerem Anlass zur Besorgnis. Deshalb sind von den verordnenden Ärzten die folgenden Richtlinien zu beachten, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden:

1. Sorgfältige Indikationsstellung!
2. Bei Patienten mit einer Abhängigkeitsanamnese ist besondere Vorsicht geboten. In der Regel keine Verschreibung.
3. In der Regel kleinste Packungseinheit verordnen.
4. In möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung verordnen. Dosis möglichst frühzeitig reduzieren bzw. Dosierungsintervall in Abhängigkeit von der Wirkungsdauer vergrößern.
5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. 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, Schlaf-

störungen, 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