

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle zu 2 ml Injektionslösung enthält 10 mg Diazepam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Benzylalkohol (30 mg/2 ml), Benzoesäure (1 mg/ml), Natriumbenzoat (49 mg/ml), Propylenglykol (400 mg/ml) und Ethanol (13,12 Vol.-%).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis leicht grün-gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Prämedikation vor operativen oder diagnostischen Eingriffen (z. B. Endoskopien u. ä.) und postoperativen Medikation
- Zur akuten klinischen Intervention bei akuten Angst-, Erregungs-, Spannungs- und Unruhezuständen
- Status epilepticus
- Zustände mit erhöhtem Muskeltonus
- Tetanus

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 durch eine Therapie der Grundkrankheit beeinflusst werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

Die Injektionslösung kann auch im Rahmen der Therapie bei Störungen der enteralen Resorption angezeigt sein, wenn mit oraler Anwendung kein Therapieerfolg zu erzielen ist.

Im Allgemeinen können zwischen 1-4-mal täglich 1-2 ml *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml *Injektionslösung* (entsprechend 5-10 mg Diazepam) i.v. oder i.m. verabreicht werden. Beim Auftreten von Nebenwirkungen ist die Dosis vor wiederholter Anwendung zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.8).

Folgende Richtlinien für Einzeldosen werden empfohlen zur:

Prämedikation vor chirurgischen und diagnostischen Eingriffen/postoperative Medikation

- Zur Operationsvorbereitung

erhalten Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre

- am Vorabend: 1-2 Ampullen *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml *Injektionslösung* (entsprechend 10-20 mg Diazepam) in einen Muskel (i.m.)
- 1 Stunde vor Narkoseeinleitung: Injektion von 1 Ampulle *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml *Injektionslösung* (entsprechend 10 mg Diazepam) in einen Muskel (i.m.)
- bzw. 10 min vor Narkosebeginn: ½-1 Ampulle *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml *Injektionslösung* (entsprechend 5-10 mg Diazepam) in eine Vene (i.v.)

Kinder erhalten 1 Stunde vor Narkoseeinleitung: 0,5-2 ml *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml *Injektionslösung* (entsprechend 2,5-10 mg Diazepam) in einen Muskel (i.m.).

- Die Narkoseeinleitung erfolgt
 - bei Erwachsenen mit 0,2-0,35 mg Diazepam/kg KG in die Vene (i.v.)
 - bei Risikopatienten fraktioniert
 - bei Kindern mit 0,1-0,2 mg Diazepam/kg KG (i.v.)

Die beste Methode, um die Dosierung jedem Patienten individuell anzupassen, besteht in einer initialen Injektion von 1 ml *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml *Injektionslösung* (entsprechend 5 mg Diazepam) mit anschließend wiederholten Dosen von 0,5 ml *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml *Injektionslösung* (entsprechend 2,5 mg Diazepam). Die Reaktion des Patienten muss nach jeder zusätzlichen Injektion von 2,5 mg während der jeweils folgenden 30 Sekunden beobachtet werden, bis man ein Schließen der Augenlider feststellt. Es sollten jedoch keine höheren Dosen als 0,35 mg/kg KG verabreicht werden.

- Nach der Operation

erhalten Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre 1-2 ml *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml *Injektionslösung* (entsprechend 5-10 mg Diazepam) intramuskulär. Für Kinder ist die Dosis zu reduzieren.

Zur Dosierung bei Prämedikation für Kinder, die sich nach Alter und Gewicht richtet, empfiehlt sich die Dosierung nach dem Gewicht (0,1-0,2 mg/kg KG) zu verwenden (nach Pichlmayr):

Alter (Monate/Jahre)	Körpergewicht (kg)	Diazepam-Dosis* (mg Diazepam bzw. ml Injektionslösung)
bis 3 Monate	3-5,5	-
4-6 Monate	6-7	0,5 mg = 0,1 ml
6-8 Monate	8-9	1 mg = 0,2 ml
12 Monate	10	2 mg = 0,4 ml
24 Monate	12	5 mg = 1 ml
2-3 Jahre	12-14	5 mg = 1 ml
3-5 Jahre	14-18	5 mg = 1 ml
5-8 Jahre	18-25	7,5 mg = 1,5 ml

8-10 Jahre	25-30	7,5 mg = 1,5 ml
10-12 Jahre	30-35	10 mg = 2 ml
12-15 Jahre	35-40	10 mg = 2 ml

* 5 mg = 1 ml bzw. 10 mg = 2 ml = 1 Ampulle *Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung*.

Akute klinische Intervention bei akuten Spannungs-, Erregungs-, Angst- und Unruhezuständen

- Erwachsene
erhalten 0,4-2 ml *Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung* (entsprechend 2-10 mg Diazepam) i.v. (bzw. 0,1-0,2 mg/kg KG i.v.). Je nach Bedarf kann diese Gabe nach 3-4 oder auch 8 Stunden bis zum Abklingen der Symptome wiederholt werden.
- Kinder (über 1 Monat)
erhalten 0,2-0,4 ml *Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung* (entsprechend 1-2 mg Diazepam) i.v. oder i.m. je nach Schwere der Erkrankung. Falls unbedingt erforderlich, erfolgt eine Wiederholung nach 3-4 Stunden, sofern keine stärker sedierende Begleitmedikation vorangegangen ist.

Behandlung des Status epilepticus

- Erwachsene
erhalten anfänglich 1-2 ml *Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung* (entsprechend 5-10 mg Diazepam) i.v., oder falls i.v. nicht möglich, i.m. injizieren.
Falls erforderlich, Wiederholung nach 30-60 min oder alle 10-15 min bis maximal 3 Ampullen *Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung* (entsprechend 30 mg Diazepam). Evtl. Dauertropfinfusion (Maximaldosis 3 mg/kg KG in 24 Stunden).
- Kinder über 5 Jahre (ab 22 kg KG)
erhalten 0,2 ml *Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung* (entsprechend 1 mg Diazepam) langsam i.v. alle 2-5 min bis maximal 1 Ampulle *Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung* (entsprechend 10 mg Diazepam).
- Kinder ab 3 Jahren (ab 15 kg KG)
erhalten 1-2 ml *Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung* (entsprechend 5-10 mg Diazepam) langsam i.v.
- Kinder bis 3 Jahre (bis 15 kg KG)
erhalten 0,4-1 ml *Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung* (entsprechend 2-5 mg Diazepam) langsam i.v. oder 1-2 ml *Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung* (entsprechend 5-10 mg Diazepam) i.m.

Die Maximaldosis für Kinder beträgt 20 mg. Die Behandlung kann, falls erforderlich, nach 2-4 Stunden wiederholt werden.

Behandlung von Zuständen mit erhöhtem Muskeltonus

Sofern die orale oder rektale Anwendung nicht möglich ist, genügen in der Regel initial 1-2-mal täglich 1 ml *Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung* (entsprechend 5-10 mg Diazepam) i.m.

Falls erforderlich, können 1-mal täglich 1-2 Ampullen *Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung* (entsprechend 10-20 mg Diazepam) i.m. verabreicht werden.

Kinder erhalten je nach Alter und Gewicht 0,4-2 ml *Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung* (entsprechend 2-10 mg Diazepam) i.m.

Die Verabreichung sollte vorzugsweise abends erfolgen. Bei Bedarf erfolgt die Fortsetzung der Behandlung mit oral einzunehmenden Präparaten.

Behandlung von Tetanus

In der Regel erhalten Kinder 0,4-1 ml *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml Injektionslösung (entsprechend 2-5 mg Diazepam) und Erwachsene 2 ml *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml Injektionslösung (entsprechend 10 mg Diazepam) - je nach Schweregrad - alle 1-8 Stunden i.v., per Infusion oder Sonde (evtl. auch rektal) oder eine i.v.-Dauertropfinfusion bis zu 3-4 mg Diazepam/kg KG in 24 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere oder geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Ateminsuffizienz sowie eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion erhalten niedrigere Dosen: Anfänglich nicht mehr als die Hälfte der angegebenen üblichen Dosierung bzw. 2-mal täglich 2,5 mg Diazepam i.m. oder i.v. Evtl. erforderliche Dosissteigerungen sollten schrittweise erfolgen und sollten sich an der erzielten Wirkung ausrichten. Die parenterale Einzeldosis sollte 5 mg Diazepam nicht überschreiten.

Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig andere zentral wirksame Arzneimittel erhalten.

Bei stark erniedrigter Plasmaeiweißkonzentration empfiehlt sich eine Halbierung aller Dosen (Initial- und Folgedosen).

Für Säuglinge, Kleinkinder sowie Kinder empfiehlt sich die Anwendung von rektal oder oral anzuwendenden Darreichungsformen (Zäpfchen oder Lösung).

Art und Dauer der Anwendung

Die Injektionslösung wird langsam intravenös (nicht mehr als 1 mg/min) in eine Vene mit großem Lumen (um ein plötzliches Einsetzen der Wirkung zu vermeiden) über 2-5 min am liegenden Patienten unter Beobachtung (Blutdruck- und Atemkontrolle) injiziert.

Bei Injektionen in eine zu kleine Vene können Irritationen an der Venenwand (auch Thrombophlebitis) auftreten. Vor allem bei einer zu schnellen Injektion kann es zu Brennen und Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle kommen.

Intraarterielle Injektionen müssen vermieden werden, da die Gefahr von Nekrosen besteht. Paravenöse Injektionen verursachen heftige Schmerzen.

Intramuskuläre Injektionen werden langsam und tief in einen großen Muskel injiziert (Vorsicht bei Thrombolysetherapie!). Intramuskuläre Injektionen können in seltenen Fällen zu Reizerscheinungen und Schmerzen am Ort der Injektion führen.

Wegen der ausgeprägten muskelrelaxierenden Wirkung sollten die Patienten nach der Injektion für eine angemessene Zeit unter Beobachtung bleiben.

Bei rascher i.v.-Gabe kann es durch Beeinflussung der Herz-Kreislauf- und Atemfunktion zum Blutdruckabfall, Herzstillstand und Atemstillstand kommen (siehe Abschnitt 4.8).

Besonders bei Kindern, kreislaulabilen und älteren Patienten sollten deswegen Maßnahmen zur Unterstützung der Herz-Kreislauf- und Atemfunktion vorgesehen werden.

Die Injektionslösung darf nicht mit anderen Injektionslösungen in der Injektionsspritze gemischt werden!

Der Inhalt der Ampulle muss klar sein. Auch bei vorschriftsmäßiger Lagerung kann eine Trübung auftreten. In solchen Fällen darf der Inhalt nicht mehr verwendet werden.

1 Ampulle zu 2 ml Injektionslösung kann mit folgenden wässrigen Infusionslösungen gemischt werden:

- 500 ml Glukoselösung 5 % (Braun)
- 500 ml Glukoselösung 10 % (Braun)
- 500 ml isotonische Kochsalzlösung (Fresenius)

Infusionsbeutel aus PVC sollten nicht verwendet werden. Das Zuspritzen sollte erst unmittelbar vor Anwendung erfolgen. Die Mischungen sollten innerhalb von 24 Stunden (Lagerung bei + 5 °C) verbraucht sein.

Bei laufenden Infusionen aus Elektrolytlösungen, wie isotonischer Natriumchloridlösung, Natriumchlorid 0,45 %, Glucose 2,5 %, Ringer- sowie Ringerlaktatlösung kann die Injektionslösung bei vorübergehender Unterbrechung der Infusion in die untere Injektionskammer des Infusionsbesteckes eingespritzt werden.

Die Injektionslösung eignet sich vor allem zur akuten klinischen Intervention, weniger zur chronischen Therapie.

Die Anwendungsdauer ist in der Regel bei akuten Krankheitsbildern auf Einzelgabe oder wenige Tage zu beschränken. Sollte in Ausnahmefällen eine ununterbrochene länger dauernde Anwendung (länger als 1 Woche) erforderlich sein, so ist beim Absetzen die Dosis schrittweise zu reduzieren. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei längerer Anwendung der Injektionslösung werden Kontrollen des Blutbildes und der Leberfunktion empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung darf **NICHT** angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Diazepam, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Abhängigkeitsanamnese (Alkohol, Arzneimittel, Drogen)
- akuter Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel(Opiattyp)- sowie Psychopharmakaintoxikation (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium)
- Myasthenia gravis
- spinalen und zerebellaren Ataxien
- schwerer Ateminsuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- schwerer Leberinsuffizienz
- Frühgeborenen oder Neugeborenen bis zu einem Alter von 1 Monat wegen des Gehalts an Benzylalkohol

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden:

Die gleichzeitige Anwendung von *Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung* 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 *Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung* zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von *Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung* 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).

Zu Beginn der Therapie sollte die individuelle Reaktion des Patienten auf das Arzneimittel kontrolliert werden, um eventuelle relative Überdosierungen aufgrund von Akkumulation möglichst schnell

erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für ältere und geschwächte Patienten, Kinder und Jugendliche sowie für Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Ateminsuffizienz sowie eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion. Weiterhin sollten den Patienten unter Berücksichtigung der spezifischen Lebenssituation (z. B. Berufstätigkeit) genaue Verhaltensanweisungen für den Alltag gegeben werden.

Nach ambulanter Anwendung zu diagnostischen Zwecken sollte der Patient erst nach 1 Stunde und nur in Begleitung nach Hause entlassen werden. Weiterhin ist der Patient anzuweisen, keinen Alkohol einzunehmen.

Diazepam sollte nicht gleichzeitig mit Alkohol und/oder Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das zentrale Nervensystem angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung kann die Wirkungen von Diazepam verstärken und möglicherweise zu tiefer Sedierung und klinisch relevanter Herz-Kreislauf- und/oder Atemdepression führen (siehe Abschnitt 4.5)

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

Risikopatienten

Benzodiazepine werden nicht zur primären Behandlung von Psychosen empfohlen.

Benzodiazepine sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewendet werden. Unter Umständen kann die depressive Symptomatik verstärkt werden, wenn keine geeignete Behandlung der Grunderkrankung mit Antidepressiva erfolgt (Suizidgefahr).

Bei Patienten mit Epilepsie können durch plötzliches Absetzen von Diazepam Krampfanfälle ausgelöst werden.

Bei älteren und geschwächten Patienten sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder Hypotonie, die auf Benzodiazepine oft stärker als erwünscht ansprechen, sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, ist die Verordnung sorgfältig abzuwägen. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Gegebenenfalls sollte die Dosis verringert oder Diazepam abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine niedrigere Dosis wird auch für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz aufgrund des Risikos einer Atemdepression empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Obwohl eine Blutdrucksenkung nicht häufig auftritt, sollte Diazepam mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen ein Blutdruckabfall kardiale Komplikationen auslösen könnte. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten.

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen dürfen nicht mit Benzodiazepinen behandelt werden, da bei ihnen die Gefahr einer Enzephalopathie besteht (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Abhängigkeit von Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das zentrale Nervensystem einschließlich Alkohol sollten, außer bei akuten Entzugsreaktionen, nicht mit Diazepam behandelt werden.

Patienten im Volumenmangel-Schock dürfen nur dann mit der Injektionsform behandelt werden, wenn gleichzeitig Maßnahmen zum Ausgleich des Volumen-Mangels ergriffen worden sind.

Patienten im Koma dürfen nur bei starker Unruhe oder Krampfständen mit der Injektionsform behandelt werden, wenn dieses nicht durch eine Vergiftung verursacht wurde.

Bei Patienten mit allergischer Hauterkrankung, vermehrter Gefäßdurchlässigkeit, Blutbildungsstörungen sollte die Injektionslösung mit besonderer Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Anwendung von Benzodiazepinen über wenige Wochen kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

Bei vorbestehender Alkohol- oder Barbituratabhängigkeit ist Kreuztoleranz möglich.

Abhängigkeitsentwicklung

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. Auch bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht.

Eine ununterbrochene, länger als 4 Wochen dauernde Anwendung sollte vermieden werden, da sie zur Abhängigkeit führen kann.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, treten bei plötzlichem Abbruch der Behandlung Entzugssymptome auf (siehe unten).

Absetzerscheinungen/Entzugssymptome

Insbesondere beim Beenden einer längeren Behandlung kann es zu Entzugssymptomen kommen. Diese können sich in Schlafstörungen, vermehrtem Träumen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Schwitzen, Zittern, Stimmungswechsel, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern.

In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten:

Verwirrheitszustände, Depersonalisation, Derealisation, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, epileptische Anfälle, Halluzinationen und symptomatische Psychosen (z. B. Entzugsdelir).

Auch beim plötzlichen Beenden einer kürzeren Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Diazepam führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und Unruhe möglich.

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

Es ist angebracht, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren und ihm die allmähliche Verringerung der Dosis genau zu erklären. Darüber hinaus ist es wichtig, dass dem Patienten die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewusst ist, wodurch die Angst vor solchen Symptomen - falls sie beim Absetzen des Arzneimittels auftreten sollten - verringert werden kann.

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass (meist einige Stunden) nach Arzneimittelanwendung unter Umständen Handlungen ausgeführt werden, an die sich der Patient später nicht erinnern kann.

Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosierung und kann durch eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer (7-8 Stunden) verringert werden.

Psychische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychischen sowie sogenannten „paradoxen“ Reaktionen kommen (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Kinder und Jugendliche

Eine Therapie von Kindern und Jugendlichen mit *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml Injektionslösung sollte nur bei zwingender Indikation erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Diazepam bei Kindern unter 6 Monaten wurde nicht untersucht. *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml Injektionslösung sollte in dieser Altersklasse nur mit großer Vorsicht und nur wenn keine anderen therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen, angewendet werden.

Der in *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml Injektionslösung enthaltene Benzylalkohol kann bei Neugeborenen und insbesondere bei Frühgeborenen zu irreversiblen Schäden führen. Daher darf *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml Injektionslösung bei Neugeborenen und Frühgeborenen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige Bestandteile

- Dieses Arzneimittel enthält 15 mg Benzylalkohol pro ml Injektionslösung. Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen ("Gaspig- Syndrom") bei Neugeborenen und Kleinkindern in Verbindung gebracht. Bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) soll das Arzneimittel aufgrund von Akkumulation nicht länger als eine Woche angewendet werden. Große Mengen Benzylalkohol 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 und in der Schwangerschaft und Stillzeit.
- Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Benzoesäure und 49 mg Natriumbenzoat pro ml Injektionslösung.
- Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml Injektionslösung, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.
- Dieses Arzneimittel enthält 400 mg Propylenglykol pro ml Injektionslösung. Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase - wie Ethanol – kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen. Für Propylenglycol wurde keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann aber den Fötus erreichen und wurde in der Milch nachgewiesen. Die Anwendung von Propylenglycol bei schwangeren und stillenden Patientinnen sollte im Einzelfall abgewogen werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z.B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.
- Dieses Arzneimittel enthält 13,12 Vol.-% Alkohol. Wegen des Alkoholgehalts kann die Anwendung von *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml Injektionslösung bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Opioide:

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimitteln wie *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml Injektionslösung 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).

Der oxidative Abbau von Diazepam zu N-Desmethyldiazepam, 3-Hydroxydiazepam (Temazepam) und Oxazepam wird durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C19 und CYP3A katalysiert. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass die Hydroxylierung hauptsächlich durch CYP3A vermittelt wird, während an der N-Desmethylierung durch beide Isoenzyme, CYP3A und CYP2C19 beteiligt sind. Diese In-vitro-Beobachtungen wurden durch Befunde aus In-vivo-Studien mit Probanden bestätigt.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel mit Wirkstoffen, die ebenfalls Substrate von CYP3A und/oder CYP2C19 sind, können daher die Pharmakokinetik von Diazepam verändern. So können bekannte CYP3A- oder CYP2C19-Inhibitoren wie Cimetidin, Omeprazol, Disulfiram, Ketoconazol, Fluvoxamin und Fluoxetin zu vertiefter und verlängerter Sedierung führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Diazepam mit folgenden Arzneimitteln kann es zu gegenseitiger Verstärkung der sedierenden, respiratorischen und hämodynamischen Wirkungen kommen:

- Sedativa, Hypnotika, Narkoanalgetika, Anästhetika
- Neuroleptika
- Antiepileptika
- Anxiolytika
- sedierende Antihistaminika
- Antidepressiva, Lithium-Präparate
- 4-Hydroxybutansäure (Natriumoxybat)
- HIV-Protease Inhibitoren

Dies gilt insbesondere auch für gleichzeitigen Alkoholgenuss, durch den die Wirkungen von Diazepam in nicht voraussehbarer Weise verändert und verstärkt werden können.

Die Kombination mit Narkoanalgetika kann außerdem zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu beschleunigter Abhängigkeitsentwicklung führen.

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

Bei Rauchern kann die Ausscheidung von Diazepam beschleunigt werden.

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

Diazepam kann die Wirkung von Levodopa hemmen.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft sollte Diazepam nur in Ausnahmefällen bei zwingender Indikation - nicht in hohen Dosen oder über einen längeren Zeitraum - angewendet werden.

Diazepam und sein Hauptmetabolit N-Desmethyldiazepam passieren die Plazenta. Diazepam akkumuliert im fetalen Kompartiment und kann im Blut des Neugeborenen das Dreifache der maternalen Serumkonzentration erreichen.

Das Missbildungsrisiko beim Menschen nach Anwendung therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft scheint gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten ergaben.

Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen liegen vor.

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

Wenn aus zwingenden Gründen Diazepam in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie Ateminsuffizienz, Hypothermie, Hyperaktivität, Erregbarkeit, Hypotonie, herabgesetzter Muskeltonus und Trinkschwäche (Floppy-Infant-Syndrom) zu erwarten.

Stillzeit

Diazepam und seine Stoffwechselprodukte gehen in die Muttermilch über. Die Milch-Plasma-Ratio zeigt dabei starke individuelle Unterschiede. Da Diazepam vom Neugeborenen wesentlich langsamer metabolisiert wird als von Kindern oder Erwachsenen, sollte unter einer Diazepam-Therapie nicht gestillt werden. Bei zwingender Indikation ist abzustillen.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Während der Behandlung mit der Injektionslösung sowie 24 Stunden nach der letzten Injektion dürfen keine Kraftfahrzeuge gesteuert oder Tätigkeiten ausgeübt werden, mit denen der Patient sich oder andere Menschen gefährden könnte. Wurde die Injektionslösung zu diagnostischen Zwecken eingesetzt, sollte sich der Patient nur in Begleitung nach Hause begeben.

Die Einnahme von Alkohol führt bei gleichzeitiger Gabe von *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml *Injektionslösung* selbst 10 Stunden nach der letzten Dosis noch zu einer stärkeren Beeinträchtigung der motorischen Funktionen und des geübten Verhaltens. Dadurch können beträchtliche Risiken für Arbeits- und Verkehrsunfälle entstehen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
--------------------	--------

Häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Sehr selten	$\leq 1/10.000$
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Nebenwirkungen von Diazepam sind häufig - abhängig von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten und der angewendeten Dosis - unterschiedlich stark ausgeprägt und treten vor allem zu Beginn der Behandlung auf. Sie können durch sorgfältige und individuelle Einstellung der Tagesdosis oft vermindert oder vermieden werden bzw. verringern sich im Laufe der Therapie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Appetitzunahme

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Niedergeschlagenheit (Depression),

Gelegentlich: Änderung des sexuellen Bedürfnisses (Zu- oder Abnahme der Libido)

Beim Auftreten von Halluzinationen und Psychosen sowie „paradoxe“ Reaktionen, wie z. B. akute Erregungszustände, Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitation), Nervosität, Feindseligkeit, Angstzustände, Suizidalität, Schlaflosigkeit, Wutanfälle, vermehrte Muskelspasmen, Alpträume und lebhaftere Träume, sollte die Behandlung mit Diazepam beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit vorbestehender depressiver Erkrankung kann die Symptomatik verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Diazepam besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential. Bereits bei täglicher Anwendung über wenige Wochen ist die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung gegeben. Dies gilt nicht nur für den missbräuchlichen Gebrauch besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Beenden der Therapie mit Diazepam können Absetzerscheinungen (z. B. Rebound-Phänomene) bzw. Entzugssymptome auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Therapie mit Benzodiazepinen ist allgemein zu beachten, dass sich eine Entzugssymptomatik einstellen kann, wenn der Patient auf ein Benzodiazepin mit einer deutlich kürzeren Eliminationshalbwertszeit wechselt.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Unerwünscht starke Tagessedierung sowie Müdigkeit (Schläfrigkeit, Mattigkeit, Benommenheit, verlängerte Reaktionszeit), Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Ataxie, Verwirrtheit, anterograde Amnesie

Gelegentlich: Tremor

Am Morgen nach der abendlichen Verabreichung können Überhangseffekte (Konzentrationsstörung und Restmüdigkeit) die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen

Eine anterograde Amnesie kann bei einer Behandlung mit Benzodiazepinen in therapeutischen Dosierungen auftreten. Das Risiko des Auftretens dieser Nebenwirkung steigt mit höheren Dosierungen. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4).

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

Augenerkrankungen

In hoher Dosierung und bei längerer Anwendung von Diazepam können reversible Sehstörungen (Diplopie, verschwommenes Sehen, Nystagmus) auftreten.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Vertigo

Herzerkrankungen

Selten: Bradykardie

Nicht bekannt: Arrhythmie, Herzversagen einschließlich Herzstillstand

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie, Kreislaufabfall

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Glottisspasmen, Brustschmerzen, Atemdepression einschließlich Atemstillstand.

Die atemdepressive Wirkung kann bei Atemwegsobstruktion und bei Patienten mit Hirnschädigungen verstärkt in Erscheinung treten. Dies ist besonders bei gleichzeitiger Kombination mit anderen zentral wirksamen Substanzen zu beachten (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Beschwerden, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, vermehrter Speichelfluss

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Allergische Hautreaktionen (wie z. B. Pruritus, Urtikaria, Hautausschlag)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnverhaltung, Inkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Zyklusstörungen bei Frauen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

Nicht bekannt: Sturzgefahr

Bei älteren Patienten wurde unter Benzodiazepin-Behandlung ein erhöhtes Risiko für Stürze und Frakturen beobachtet.

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

Bei rascher i.v.-Gabe kann es durch Beeinflussung der Herz-Kreislauf- und Atemfunktion zum Blutdruckabfall, Herzstillstand und Atemstillstand kommen.

Bei Injektionen in eine zu kleine Vene können Irritationen an der Venenwand (auch Thrombophlebitis) auftreten. Vor allem bei einer zu schnellen Injektion kann es zu Brennen und Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle kommen.

In seltenen Fällen können intramuskuläre Injektionen zu Reizerscheinungen und Schmerzen an der Injektionsstelle führen (siehe Abschnitt 4.2).

Untersuchungen

Nicht bekannt: Erhöhte Werte für Transaminasen und für die alkalische Phosphatase

Unter der Behandlung mit Benzodiazepinen sind ferner aufgetreten: EEG-Veränderungen, Blutbildveränderungen einschließlich Agranulozytose, verschwommenes Sehen, Doppelbilder, Fieber, Stupor, Orientierungsstörungen und Euphorie.

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 jeder Beurteilung einer Intoxikation sollte an das Vorliegen einer Mehrfach-Intoxikation durch mögliche Anwendung mehrerer Arzneimittel, beispielsweise in suizidaler Absicht, einbezogen werden.

Die Symptome einer Überdosierung treten verstärkt unter dem Einfluss von Alkohol und/oder anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln auf.

a) Symptome einer Überdosierung

Symptome leichter Überdosierung können z. B. Verwirrtheit, Somnolenz, Ataxie, Dysarthrie, Hypotonie und Muskelschwäche sein.

In Fällen hochgradiger Intoxikation kann es zu einer zentralen Depression der Herz-Kreislauf- und Atemfunktionen (Zyanose, Bewusstlosigkeit bis hin zum Atemstillstand, Herzstillstand) kommen (Intensivüberwachung!).

In der Abklingphase können hochgradige Erregungszustände vorkommen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Neben der Kontrolle von Atmung, Pulsfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur sind im Allgemeinen i.v.-Flüssigkeitsersatz sowie unterstützende Maßnahmen und Bereitstellung von Notfallmaßnahmen für evtl. eintretende Atemwegsobstruktionen indiziert (erforderlichenfalls Intensivüberwachung). Bei Hypotonie können Sympathomimetika verabreicht werden. Bei Ateminsuffizienz, die auch durch periphere Muskelrelaxierung bedingt sein kann, ist assistierte Beatmung angezeigt.

Morphinantagonisten sind kontraindiziert.

Aufgrund der hohen Plasma-Eiweiß-Bindung und des großen Verteilungsvolumens dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Diazepam-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

Hinweis:

Flumazenil ist für die Aufhebung der zentral dämpfenden Wirkung von Benzodiazepinen angezeigt. Es wird daher bei folgenden Indikationen verwendet:

- Beendigung der durch Benzodiazepine eingeleiteten und aufrechterhaltenen Narkose bei stationären Patienten
- Aufhebung der durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedation im Rahmen therapeutischer Maßnahmen bei stationären Patienten

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytika, Benzodiazepin-Derivate
ATC-Code: N05BA01

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

Diazepam bindet an spezifische Rezeptoren im Zentralnervensystem sowie in einzelnen peripheren Organen. Die Benzodiazepinrezeptoren im Zentralnervensystem stehen in enger funktioneller Verbindung mit den Rezeptoren des GABA-ergen Transmittersystems. Nach Bindung an den Benzodiazepinrezeptor verstärkt Diazepam die hemmende Wirkung der GABA-ergen Übertragung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Diazepam zeigen eine große interindividuelle Variabilität.

Resorption, maximale Plasmakonzentration

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

Nach intramuskulärer Injektion ist die Resorption von Diazepam langsamer und entspricht derjenigen der oralen Applikation (bis zu 1 Stunde).

Die Serumkonzentration liegt nach i.v./i.m.-Gabe von 10 mg Diazepam zwischen 250-600 ng/ml. Da die Plasma-Konzentration des Diazepams nach einer einzelnen i.v.-Injektion infolge rascher Verteilung sehr schnell absinkt, ist eine wiederholte Injektion nach 20-30 min erforderlich.

Proteinbindung, Verteilungsvolumen

Die Plasmaproteinbindung beträgt zwischen 95-99 %, bei Nieren- und Leberkranken sind niedrigere Werte vorhanden.

Das Verteilungsvolumen beträgt altersabhängig zwischen 0,95-2 l/kg KG.

Biotransformation, Elimination

Der Abbau von Diazepam erfolgt hauptsächlich in der Leber zu den ebenfalls pharmakologisch aktiven Metaboliten, N-Desmethyldiazepam (Nordazepam), Temazepam und Oxazepam, die im Harn als Glukuronide erscheinen. Nur 20 % der Metabolite treten in den ersten 72 Stunden im Harn auf.

Die aktiven Metabolite besitzen folgende Plasmahalbwertszeiten:

N-Desmethyldiazepam	30-100 h
Temazepam	10-20 h
Oxazepam	5-15 h

Bei wiederholter Dosierung von Diazepam überwiegt der Anteil von N-Desmethyldiazepam bei großen interindividuellen Unterschieden. Dieser Hauptmetabolit besitzt eine längere terminale Halbwertszeit als die Muttersubstanz.

Bei chronischer Medikation von Diazepam wird die Elimination zusätzlich durch Kumulation verlängert und es treten therapeutisch relevante Serumkonzentrationen des Hauptmetaboliten auf.

Aus dem Blutplasma werden Diazepam und sein Hauptmetabolit nur sehr langsam eliminiert. Die 1. Eliminationsphase hat eine Halbwertszeit von 1 h; für die 2. Eliminationsphase ergeben sich - in Abhängigkeit vom Alter sowie der Leberfunktion - Werte von 20-100 h. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal, teilweise auch biliär. Sie ist ebenfalls vom Alter sowie der Leber- und Nierenfunktion abhängig. Diazepam wird vom Neugeborenen wesentlich langsamer metabolisiert und eliminiert als von Kindern oder Erwachsenen.

Bei alten Menschen ist die Elimination um den Faktor 2 bis 4 verlangsamt.

Bei ingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination ebenfalls verlangsamt.

Bei Patienten mit Lebererkrankungen (Leberzirrhose, Hepatitis) verlangsamt sich die Elimination um den Faktor 2.

Liquorgängigkeit

Diazepam ist lipophil und gelangt rasch mit seinem aktiven Hauptmetaboliten in die cerebrospinale Flüssigkeit.

Plazentagängigkeit, Laktation

Diazepam und sein Hauptmetabolit N-Desmethyldiazepam passieren die Plazenta und werden in die Muttermilch sezerniert. Diazepam kumuliert im fetalen Kompartiment und kann im Blut des Neugeborenen das 3fache der maternalen Serumkonzentration erreichen.

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

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

Bioverfügbarkeit

Die systemische Verfügbarkeit von Diazepam nach intravenöser Verabreichung liegt bei 100 %; nach intramuskulärer Verabreichung ist diese jedoch wesentlich geringer und entspricht der oralen Darreichung - in Abhängigkeit von der galenischen Zusammensetzung - von etwa 75-80 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität

Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies ergaben keine Hinweise auf substanzbedingte Veränderungen.

Mutagenität

Mehrere Untersuchungen zur Genotoxizität lieferten schwache Hinweise auf ein mutagenes Potenzial in hohen Konzentrationen, die jedoch weit oberhalb der therapeutischen Dosierung beim Menschen liegen.

Kanzerogenität

Das kanzerogene Potenzial von Diazepam wurde bei verschiedenen Nagetierspezies untersucht. Bei männlichen Mäusen trat eine erhöhte Inzidenz für Leberzellkarzinome auf. Bei weiblichen Mäusen,

Ratten, Hamstern oder Wüstenrennmäusen wurde hingegen keine signifikante Zunahme der Tumorinzidenz beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Diazepam und sein Hauptmetabolit N-Desmethyldiazepam passieren die Plazenta. Diazepam akkumuliert im fetalen Kompartiment und kann im Blut des Neugeborenen das 3fache der maternalen Serumkonzentration erreichen. Das Missbildungsrisiko bei Anwendung therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen scheint gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten ergaben.

Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen liegen vor (siehe Abschnitt 4.6).

Ergebnisse tierexperimenteller Studien

Bei der Maus kam es nach pränataler Diazepam-Exposition zur Ausbildung von Gaumenspalten. Beim Hamster zeigten sich nach sehr hohen pränatalen Diazepam-Gaben außer Gaumenspalten auch Exenzephalien und Extremitätenmissbildungen. Bei Ratten und Primaten war Diazepam nicht teratogen.

Tierexperimentelle Studien haben Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen langzeitexponierter Muttertiere ergeben. Bei Mäusen zeigten sich nach 1- bis 6-wöchiger Behandlung mit Diazepam Anomalien der Spermienköpfe.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzoessäure
Benzylalkohol
Natriumbenzoat
Propylenglykol
Ethanol (13,12 Vol.-%)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Wegen chemischer Unverträglichkeit mit anderen Arzneimitteln darf *Diazepam-ratiopharm*[®] 10 mg/2 ml *Injektionslösung* nicht mit anderen Medikamenten in einer Mischspritze injiziert oder mit anderen Medikamenten in einer Infusionslösung gemischt werden.

Zur Kompatibilität mit Infusionslösungen siehe Abschnitt 4.2.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Hinweis:

Nach Anbruch Rest verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung

Packung mit 25 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

14890.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. September 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. September 2006

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Benzodiazepine sind Arzneistoffe, die überwiegend zur vorübergehenden Behandlung schwerer Angstzustände, Schlafstörungen sowie zur Behandlung von Muskelverspannungen und Epilepsien eingesetzt werden. Nach bisherigen Erkenntnissen werden Benzodiazepine zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet, was zu einer Abhängigkeitsentwicklung führen kann. Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung an. Neben ihrem 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. Eine Therapiedauer von länger als zwei Monaten ist wegen des mit der Dauer der Benzodiazepinanwendung steigenden Risikos einer Abhängigkeitsentwicklung nur in begründeten Ausnahmefällen möglich. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die so genannte „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.