

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

*Diazepam-ratiopharm® 10 Injektionslösung*

Wirkstoff: Diazepam

**2. Verschreibungsstatus/  
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

**3. Zusammensetzung des Arzneimittels**

**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Tranquilizer/1,4-Benzodiazepin-Derivat

**3.2 Bestandteile nach der Art und arznei-  
lich wirksame Bestandteile nach Art  
und Menge**

**– arzneilich wirksamer Bestandteil**

1 Ampulle zu 2 ml Injektionslösung enthält  
10 mg Diazepam.

**– sonstige Bestandteile**

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

**4. 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.

**5. Gegenanzeigen**

*Diazepam-ratiopharm® 10 Injektionslösung* darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Diazepam oder andere Benzodiazepine oder einen der sonstigen Bestandteile
- Abhängigkeitserkrankungen (siehe „Vorsichtsmaßnahmen bei Risikogruppen“)

Diazepam darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- akuter Vergiftung mit Alkohol, Schlaf- oder Schmerzmitteln sowie Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium)
- zerebellaren und spinalen Ataxien
- akutem grünem Star (Engwinkelglaukom)
- schweren Leberschäden (z. B. cholestatischer Ikterus)
- Schlafapnoe-Syndromen
- schwerer chronischer Ateminsuffizienz im Stadium akuter Verschlechterung (chronische Bronchitis, Bronchialasthma)

Eine Therapie von Kindern und Jugendlichen mit *Diazepam-ratiopharm® 10 Injektionslösung* sollte nur bei zwingender Indikation erfolgen.

Neugeborene und Säuglinge bis zum Alter von 6 Monaten sind von der Behandlung mit *Diazepam-ratiopharm® 10 Injektionslösung* auszuschließen. Ausnahmen sind Behandlungen bei zwingender Indikation unter stationären Bedingungen.

**Warnhinweis:**

*Diazepam-ratiopharm® 10 Injektionslösung* darf wegen des Gehalts an Benzylalkohol nicht bei Neugeborenen, insbesondere nicht bei solchen mit Zeichen der Unreife, angewendet werden.

**Vorsichtsmaßnahmen bei Risikogruppen**

Die Injektionslösung darf nur in Ausnahmefällen und dann nur über kurze Zeit bei Abhängigkeitsanamnese angewendet werden.

Patienten im Volumenmangelschock dürfen nur dann mit der Injektionsform behandelt werden, wenn gleichzeitig Maßnahmen zum Ausgleich des Volumenmangels ergriffen worden sind.

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

**Warnhinweis:**

Bei Patienten mit allergischer Hauterkrankung, vermehrter Gefäßdurchlässigkeit, Blutbildungsstörungen sollte die Injektionslösung mit besonderer Vorsicht verabreicht werden (weitere Hinweise unter 10. „Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben“ und 14. „Sonstige Hinweise“).

Weitere Angaben siehe unter 10. und 14.

**Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit**

In der Schwangerschaft sollte *Diazepam-ratiopharm® 10 Injektionslösung* nur in Ausnahmefällen bei zwingender Indikation — nicht in hohen Dosen oder über einen längeren Zeitraum — angewendet werden.

Diazepam sollte nicht während der Stillzeit angewendet werden, da es in die Muttermilch übertritt. Bei zwingender Indikation sollte abgestillt werden.

Siehe auch 13.2 „Toxikologische Eigenschaften“ und 14. „Sonstige Hinweise“.

**6. Nebenwirkungen**

Mit folgenden Nebenwirkungen ist häufig zu rechnen:

Unerwünscht starke Beruhigung und Müdigkeit (Schläfrigkeit, Mattigkeit, Benommenheit, verlängerte Reaktionszeit), Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Ataxie, Verwirrtheit, anterograde Amnesie.

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

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

Selten kommt es zu Übelkeit, Erbrechen, epigastrischen Beschwerden, Obstipation, Diarrhoe, Gelbsucht, Harnverhaltung, Glottisspasmen, Hypotonie, Bradykardie, Niedergeschlagenheit, Abnahme der Libido und

bei Frauen zu Zyklusstörungen, Appetitzunahme, Mundtrockenheit, allergische Hautveränderungen (Pruritus, Urticaria, Flush) sowie Atemdepression.

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.

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

Beim Auftreten derartiger Nebenwirkungen ist die Dosis vor wiederholter Anwendung zu reduzieren.

In hohen Dosierungen, insbesondere bei Langzeitanwendung — die für intravenöse Gaben kaum in Frage kommt —, können reversible Störungen wie undeutliches und langsames Sprechen (Artikulationsstörungen), Sehstörungen (Diplopie, Nystagmus), Bewegungs- und Gangunsicherheit auftreten.

Bei Auftreten von Halluzinationen sowie „paradoxe“ Reaktionen wie z. B. akute Erregungszustände statt Beruhigung, Angst, Schlaflosigkeit, Wutanfälle, vermehrte Muskelspasmen sowie Suizidalität sollte die Behandlung mit dem Arzneimittel beendet werden.

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

Durch plötzliches Absetzen der Injektionslösung können nach 2–4 Tagen, insbesondere nach längerer täglicher Anwendung, Schlafstörungen und vermehrtes Träumen auftreten.

Angst, Spannungszustände sowie Erregung und innere Unruhe können sich verstärkt wieder einstellen. Die Symptomatik kann sich in Zittern und Schwitzen äußern und sich bis zu bedrohlichen körperlichen (z. B. Krampfanfälle) und seelischen Reaktionen wie symptomatischen Psychosen (z. B. Entzugsdelir) steigern.

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.

**Hinweise zum Reaktionsvermögen:**

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 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.

Zusätzliche Hinweise:

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

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

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

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.

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

## 7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

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

Die Wirkung von **Muskelrelaxanzien** kann verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Cimetidin** oder **Disulfiram** oder **Omeprazol** kann die Wirkung von Diazepam verstärkt und verlängert werden.

Bei **Rauchern** kann die Ausscheidung von Diazepam beschleunigt sein.

**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 und der langlebigen Metaboliten muß auch nach Beendigung der Behandlung mit **Diazepam-ratiopharm® 10 Injektionslösung** noch mit möglichen Wechselwirkungen gerechnet werden.

Bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln stehen, wie z. B. **zentral wirksamen Antihypertonika**, **β-Rezeptorenblockern**, **Antikoagulanzen**, **Herzglykosiden**, sind Art und Umfang von Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar. Der behandelnde Arzt sollte vor Gabe von Diazepam abklären, ob entsprechende Dauerbehandlungen bestehen. Daher ist — bei gleichzeitiger Anwendung von **Diazepam-ratiopharm® 10 Injektionslösung** — insbesondere zu Beginn der Behandlung besondere Vorsicht geboten.

## 8. Warnhinweise

Dieses Präparat enthält 13,12 Vol.-% Alkohol.

## 9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Wegen chemischer Unverträglichkeit mit anderen Arzneimitteln darf **Diazepam-ratiopharm® 10 Injektionslösung** nicht mit anderen Medikamenten in einer Mischspritze injiziert oder mit anderen Medikamenten in einer Infusionslösung gemischt werden. Zur Kompatibilität mit Infusionslösungen siehe 11. „Art und Dauer der Anwendung“.

## 10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

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 Injektionslösung (entsprechend 5–10 mg Diazepam) i.v. oder i.m. verabreicht werden.

Folgende Richtlinien für Einzeldosen werden empfohlen:

- **Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen in Anästhesiologie und diagnostische Untersuchungen/postoperative Medikation**

### Zur Operationsvorbereitung

– erhalten Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre

**am Vorabend:** 1–2 Ampullen (entsprechend 10–20 mg Diazepam) i.m.;

**1 Stunde vor Narkoseeinleitung:** Injektion von 1 Ampulle (entsprechend 10 mg Diazepam) i.m.

bzw.

**10 Minuten vor Narkosebeginn:** ½–1 Ampulle (entsprechend 5–10 mg Diazepam) i.v.

- erhalten Kinder  
**1 Stunde vor Narkoseeinleitung**  
0,5–2 ml Injektionslösung (entsprechend 2,5–10 mg Diazepam) i.m.

### Zur Narkoseeinleitung

- erhalten Erwachsene 0,2–0,35 mg Diazepam pro kg KG i.v., bei Risikopatienten fraktioniert.

Die beste Methode, die Dosierung jedem Patienten individuell anzupassen, besteht in einer initialen Injektion von 1 ml Injektionslösung (entsprechend 5 mg Diazepam) mit anschließend wiederholten Dosen von 0,5 ml Injektionslösung (entsprechend 2,5 mg Diazepam).

Die Reaktion des Patienten muß nach jeder zusätzlichen Injektion von 0,5 ml Injektionslösung (entsprechend 2,5 mg Diazepam) 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.

- erhalten Kinder 0,1–0,2 mg Diazepam pro kg KG i.v. Die folgende Tabelle (nach Pichlmayr) kann zur Orientierung dienen:

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

### Nach der Operation

- erhalten Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre 1–2 ml Injektionslösung (entsprechend 5–10 mg Diazepam) i.m.

Für Kinder ist die Dosis zu reduzieren.

- **Behandlung akuter Spannungs-, Erregungs-, Angst- und Unruhezustände**

### Erwachsene

erhalten 0,4–2 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 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 Injektionslösung (entsprechend 5–10 mg Diazepam) i.v.; oder falls i.v. nicht möglich, i.m. injizieren. Falls erforderlich, Wiederholung nach 30–60 Minuten oder alle 10–15 Minuten bis maximal 3 Ampullen 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 Injektionslösung (entsprechend 1 mg Diazepam) langsam i.v. alle 2–5 Minuten bis maximal 1 Ampulle Injektionslösung (entsprechend 10 mg Diazepam).

Kinder ab 3 Jahren (ab 15 kg KG)

erhalten 1–2 ml Injektionslösung (entsprechend 5–10 mg Diazepam) langsam i.v.

Kinder bis 3 Jahre (bis 15 kg KG)

erhalten 0,4–1 ml Injektionslösung (entsprechend 2–5 mg Diazepam) langsam i.v. oder 1–2 ml Injektionslösung (entsprechend 5–10 mg Diazepam) i.m.

Die Maximaldosis für Kinder beträgt 20 mg Diazepam.

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 bei Erwachsenen in der Regel initial 1–2 mal täglich 1 ml Injektionslösung (entsprechend insgesamt 5–10 mg Diazepam) i.m.

Falls erforderlich, können 1 mal täglich 1–2 Ampullen Injektionslösung (entsprechend 10–20 mg Diazepam) i.m. verabreicht werden.

Kinder erhalten je nach Alter und Gewicht 0,4–2 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 Injektionslösung (entsprechend 2–5 mg Diazepam) und Erwachsene 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 mit bis zu 3–4 mg Diazepam/kg KG in 24 Stunden.

Besondere Dosierungshinweise:

Ältere oder geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnganischen 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. Eventuell erforderliche Dosissteigerungen sollten schrittweise erfolgen und 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 Medikamente erhalten.

Bei stark erniedrigter Plasmaeweißkonzentration 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).

**11. 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 Minuten am liegenden Patienten unter Beobachtung (Blutdruck- und Atemkontrolle) injiziert.

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.

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 % (Pfimmer)
- 500 ml isotonische Kochsalzlösung (Fresenius).

Infusionsbeutel aus PVC sollten nicht verwendet werden.

Das Zuspritzen sollte erst unmittelbar vor der Anwendung erfolgen. Die Mischungen sollten innerhalb von 24 Stunden (Lagerung bei +5 °C) verbraucht werden.

Bei laufenden Infusionen aus Elektrolytlösungen, wie isotonischer Natriumchlorid-Lösung, Natriumchlorid 0,45 % + Glukose 2,5 %, Ringer- sowie Ringerlaktat-Lösung, kann die Injektionslösung bei vorübergehender Unterbrechung der Infusion in die untere Injektionskammer des Infusionsbestecks 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 längerdauernde Anwendung (länger als 1 Woche) erforderlich sein, so ist beim Absetzen die Dosis schrittweise zu reduzieren. Hierbei ist das vorübergehende Auftre-

ten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen (siehe 6. „Nebenwirkungen“).

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

**12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel**

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation sollte das Vorliegen einer Mehrfach-Intoxikation durch mögliche Einnahme mehrerer Arzneimittel (z. B. in suizidaler Absicht) einbezogen werden.

Die Symptome einer Überdosierung treten verstärkt unter dem Einfluß von Alkohol und anderen zentral dämpfenden Mitteln auf.

**a) Symptome der Intoxikation**

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

In Fällen hochgradiger Intoxikation kann es zu einer Depression vitaler Funktionen kommen, vor allem des Atemzentrums (Atem- und Kreislaufdepressionen, Zyanose, Bewußtlosigkeit bis hin zu Atemstillstand, Herzstillstand).

In der Abklingphase können hochgradige Erregungszustände vorkommen.

**b) Therapie von Intoxikationen**

Neben der Kontrolle von Atmung, Pulsfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur sind im allgemeinen i.v. Flüssigkeitsergänzung sowie unterstützende Maßnahmen und Bereitstellung von Notfallmaßnahmen für evtl. eintretende Atemwegobstruktionen 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 Diazepamvergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

Hinweis:

Flumazenil ist zur Aufhebung der zentral dämpfenden Wirkung von Benzodiazepinen angezeigt.

Es wird daher bei folgenden Indikationen verwendet:

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

**13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind****13.1 Pharmakologische Eigenschaften**

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 den Muskeltonus dämpfende und antikonvulsive Wirkungen.

Diazepam bindet an spezifische Rezeptoren im Zentralnervensystem sowie in einzelnen peripheren Organen.

Die Benzodiazepinrezeptoren im ZNS 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.

### 13.2 Toxikologische Eigenschaften

#### ● Akute Toxizität

Siehe unter 12. „Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel“.

#### ● Chronische Toxizität

Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies ergaben keine Hinweise auf substanzbedingte Veränderungen.

#### ● Mutagenität/Kanzerogenität

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

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumor erzeugendes Potential von Diazepam liegen nicht vor.

#### ● Reproduktionstoxizität

##### *Diazepam*

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

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

Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen liegen vor (siehe auch 14. „Sonstige Hinweise“).

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 1–6wöchiger Behandlung mit Diazepam Anomalien der Spermienköpfe.

### 13.3 Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Parameter von Diazepam zeigen eine große interindividuelle Variabilität.

Resorption, Plasma- und Serumkonzentration

Nach **intravenöser** Applikation einer wässrigen Injektionslösung werden maximale Plasma- und Serumkonzentrationen von Diazepam 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.- bzw. i.m.-Gabe von 10 mg Diazepam zwischen 250 und 600 ng/ml.

Da die Plasmakonzentration von Diazepam nach einer einzelnen i.v.-Injektion infolge rascher Verteilung sehr schnell absinkt, ist eine wiederholte Injektion nach 20–30 Minuten erforderlich.

Proteinbindung, Verteilungsvolumen

Die Plasmaproteinbindung beträgt 95–99 %, bei Leber- und Nierenkranken sind niedrigere Werte vorhanden.

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

Metabolisierung, Elimination

Der Abbau von Diazepam erfolgt hauptsächlich in der Leber zu den ebenfalls pharmakologisch aktiven Metaboliten N-Desmethyl Diazepam (Nordazepam), Temazepam und Oxazepam, die im Harn als Glukuronide erscheinen.

Nur 20 % der Metaboliten treten in den ersten 72 Stunden im Harn auf.

Die aktiven Metaboliten besitzen folgende Plasmahalbwertszeiten:

N-Desmethyl Diazepam	30–100 h
Temazepam	10–20 h
Oxazepam	5–15 h

Bei wiederholter Applikation von Diazepam überwiegt der Anteil von N-Desmethyl Diazepam 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 Plasmakonzentrationen des Hauptmetaboliten auf.

Aus dem Blutplasma werden Diazepam und dessen Hauptmetabolit nur sehr langsam eliminiert. Die erste Eliminationsphase hat eine Halbwertszeit von etwa 1 Stunde; für die zweite Eliminationsphase ergeben sich (in Abhängigkeit von Alter und Leberfunktion) Werte von 20–100 Stunden.

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal, teilweise auch biliär. Sie ist ebenfalls vom Alter sowie der Leber- und Nierenfunktion abhängig.

Diazepam wird von Neugeborenen wesentlich langsamer metabolisiert und eliminiert als von Kindern oder Erwachsenen.

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

Bei **eingeschränkter Nierenfunktion** ist die Elimination ebenfalls verlangsamt.

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

Liquörgängigkeit

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

Plazentagängigkeit, Laktation

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

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.

### 13.4 Bioverfügbarkeit

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

### 14. Sonstige Hinweise

#### ● Risikogruppen, Vorsichtsmaßnahmen

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

Bei mehrwöchiger täglicher Anwendung von **Diazepam-ratiopharm® 10 Injektionslösung** besteht die Gefahr einer psychischen und physischen Abhängigkeitsentwicklung. Eine fortgesetzte Anwendung sollte nur bei zwingender Indikation nach sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens gegen das Risiko von Gewöhnung und Abhängigkeit erfolgen.

#### ● Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

Das Mißbildungsrisiko bei Anwendung therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft scheint gering

zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko von Gaumenspalten ergaben.

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

Bei Anwendung von Diazepam in der Schwangerschaft in hohen Dosen oder über einen längeren Zeitraum kann es durch Gewöhnung und Abhängigkeit zu postnatalen Entzugerscheinungen beim Kind kommen (Hyperaktivität, Erregbarkeit, Hypotonie, schwacher Saugreflex etc.).

Eine Anwendung zum Geburtszeitpunkt kann zum Auftreten des „Floppy-Infant-Syndroms“ führen.

Diazepam geht 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.

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

Benzodiazepine sind Arzneistoffe zur symptomatischen Behandlung vorübergehend medikamentös behandlungsbedürftiger schwerer Angstzustände und Schlafstörungen.

Seit längerem geben Mißbrauch und Abhängigkeit Anlaß zur Besorgnis. Benzodiazepine werden nach bisherigen Erkenntnissen zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet. Das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung.

Neben ihrem Abhängigkeitspotential beinhalten Benzodiazepine weitere Risiken wie die von Residualeffekten (Beeinträchtigungen des Reaktionsvermögens, z. B. Verkehrsgefährdung) Absetz-Phänomenen einschließlich Rebound-Effekten (verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation), Gedächtnisstörungen und anterograde Amnesie, neuropsychiatrischen Nebenwirkungen einschließlich paradoxer Reaktionen, ferner Änderung der Halbwertszeiten bestimmter Stoffe, insbesondere bei älteren Menschen.

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 mög-

lichst schon in der ersten Behandlungswoche reduzieren bzw. Dosierungsintervall vergrößern.

5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!
6. Nach längerfristiger Anwendung (über 1 Woche) schrittweise Dosisreduktion, um Entzugssymptome wie z. B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle, zu vermeiden. Auch leichte Entzugssymptome können zu erneuter Anwendung führen.
7. Aufklärung des Patienten, daß Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
8. Benzodiazepin-Verschreibungen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgefertigt 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.

#### 15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

#### 16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über 25 °C lagern!

#### 17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

OP mit 5 Ampullen N 1  
OP mit 25 Ampullen N 3

#### 18. Stand der Information

Dezember 1998

#### 19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

**Korrespondenz**  
ratiopharm GmbH  
89070 Ulm

**Lieferanschrift**  
ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

Telefon: (07 31) 4 02 02  
Telefax: (07 31) 4 02 73 30

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der  
Pharmazeutischen Industrie e. V.

Fachinfo-Service

Postfach 12 55  
88322 Aulendorf