

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diazepam-Lipuro 10 mg/2 ml Emulsion zur Injektion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle (2 ml) enthält
Diazepam 10,0 mg
(sonstige Bestandteile siehe 6.1)

3. DARREICHUNGSFORM

Emulsion zur Injektion
Weiße, milchige Öl-in-Wasser Emulsion

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

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,**Art und Dauer 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 wie möglich zu halten.

Die Emulsion zur Injektion 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 1–4mal täglich 1–2 ml Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion (entsprechend 5–10 mg Diazepam) i.v. oder i.m. verabreicht werden.

Folgende Richtlinien für Einzeldosen werden empfohlen:

- **Zur Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen in Anästhesiologie oder Chirurgie und diagnostischen Untersuchungen**

Zur Operationsvorbereitung

erhalten Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre

am Vorabend: 1–2 Ampullen Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion (entsprechend 10–20 mg Diazepam) in einen Muskel (i.m.); 1 Stunde vor Narkoseeinleitung: Injektion von 1 Ampulle Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion (entsprechend 10 mg Diazepam) in einen Muskel (i.m.)

bzw. 10 Minuten vor Narkosebeginn: ½–1 Ampulle Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion (entsprechend 5–10 mg Diazepam) in eine Vene (i.v.).

Kinder erhalten 1 Stunde vor Narkoseeinleitung: 0,5–2 ml Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion (entsprechend 2,5–10 mg Diazepam) in einen Muskel (i.m.).

Hinweise:

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 (in Monaten/ Jahren)	Körpergewicht in kg	Diazepam-Dosis in mg/ml*
bis 3 Mon.	3–5,5	—
4– 6 Mon.	6–7	0,5 mg = 0,1 ml
6– 8 Mon.	8–9	1,0 mg = 0,2 ml
12 Mon.	10	2,0 mg = 0,4 ml
24 Mon.	12	5,0 mg = 1,0 ml
2– 3 Jahre	12–14	5,0 mg = 1,0 ml
3– 5 Jahre	14–18	5,0 mg = 1,0 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	10,0 mg = 2,0 ml
12–15 Jahre	35–40	10,0 mg = 2,0 ml

* 5 mg = 1 ml

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

Erwachsene

erhalten 0,4–2 ml Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion (entsprechend 2–10 mg Diazepam) i.v. (bzw. 0,1–0,2 mg/kg Körpergewicht 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-Lipuro Emulsion zur Injektion (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-Lipuro Emulsion zur Injektion (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 Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion (entsprechend 30 mg Diazepam). Evtl. Dauertropfinfusion (Maximaldosis 3 mg/kg Körpergewicht in 24 Stunden).

Kinder über 5 Jahre

(ab 22 kg Körpergewicht)

erhalten 0,2 ml Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion (entsprechend 1 mg Diazepam) langsam i.v. alle 2–5 Minuten bis maximal 1 Ampulle Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion (entsprechend 10 mg Diazepam).

Kinder ab 3 Jahren

(ab 15 kg Körpergewicht)

erhalten 1–2 ml Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion (entsprechend 5–10 mg Diazepam) langsam i.v.

Kinder bis 3 Jahre

(bis 15 kg Körpergewicht)

erhalten 0,4–1 ml Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion (entsprechend 2–5 mg Diazepam) langsam i.v. oder 1–2 ml Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion (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 1–2mal täglich 1 ml Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion (entsprechend 5 mg Diazepam) i.m.

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

Kinder erhalten je nach Alter und Gewicht 0,4–2 ml Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion (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-Lipuro Emulsion zur Injektion (entsprechend 2–5 mg Diazepam) und Erwachsene 2 ml Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion (entsprechend 10 mg Diazepam) — je nach Schweregrad — alle 1–8 Stunden i.v., i.m., per Infusion oder Sonde (evtl. auch rektal) oder eine i.v.-Dauertropfinfusion bis zu 3–4 mg Diazepam/kg Körpergewicht in 24 Stunden.

Hinweis:

Bei diesen hohen Dosen kann nach mehrfacher Verabreichung Durchfall mit gelegentlich kolikartigen Leibschmerzen auftreten.

Besondere Dosierungshinweise:

Alte 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. 2mal 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 Medikamente 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 Emulsion zur Injektion 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.

Zur Mischbarkeit von Diazepam-[®]Lipuro mit anderen Arzneimitteln in einer Spritze liegen keine Kompatibilitätsuntersuchungen vor. Die Emulsion zur Injektion darf nicht mit anderen Injektionslösungen gemischt werden. Sie kann jedoch mit anderen Emulsionen zur Injektion, die als Grundlage z. B. Sojabohnenölipospholipid enthalten (z. B. Intralipid 10 %, - 20 %, MCT 10 %, - 20 %) sowie mit Glucoselösungen 5–40%ig für die intravenöse Dauerinfusion gemischt werden. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich.

Bei Dauerinfusion sollte die Verwendung von PVC-haltigen Infusionsbesteckungen vermieden werden, da es ansonsten zu einer Adsorption des Wirkstoffes Diazepam an PVC kommen kann.

Die Emulsion zur Injektion kann auch über einen venösen Verweilkatheder einer vorübergehend unterbrochenen oder während der Infusion von isotonischer Kochsalzlösung injiziert werden.

Die Emulsion zur Injektion 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 Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen (siehe Nebenwirkungen).

Bei längerer Anwendung der Emulsion zur Injektion werden Kontrollen des Blutbildes und der Leberfunktion empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Diazepam-Lipuro darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Diazepam, andere Benzodiazepine, Soja,

Erdnuss, oder einem der sonstigen Bestandteile;

- Abhängigkeitserkrankung (siehe 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung);
- schwerer Form der *Myasthenia gravis*;

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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
- schweren Leberschäden (z. B. cholestatischer Ikterus)
- Schlafapnoe-Syndromen
- akutem grünem Star (Engwinkelglaukom)
- schwerer chronischer Ateminsuffizienz im Stadium akuter Verschlechterung (chronische Bronchitis, Bronchialasthma)

Eine Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Diazepam-Lipuro sollte nur bei zwingender Indikation erfolgen.

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

Vorsichtsmaßnahmen bei Risikogruppen:

Die Emulsion zur Injektion darf nur in Ausnahmefällen und dann nur über kurze Zeit bei Abhängigkeitsanamnese angewendet 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 Krampfstörungen mit der Injektionsform behandelt werden, wenn diese nicht durch eine Vergiftung verursacht wurde.

Bei Patienten mit allergischer Hauterkrankung, vermehrter Gefäßdurchlässigkeit, Blutbildungsstörungen und Störungen der Nierenfunktion sollte die Injektionsemulsion mit besonderer Vorsicht verabreicht werden.

(Weitere Hinweise unter Dosierung (4.2) und Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (4.4))

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 Patienten mit himorganischen 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.

Bei mehrwöchiger täglicher Anwendung von Diazepam-Lipuro 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.

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

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

Benzodiazepine stellen einen Fortschritt in der Arzneimitteltherapie von schweren Angstzuständen und den meisten medikamentös zu behandelnden Schlafstörungen dar. Neben der Prämedikation und der Sedierung bei schweren somatischen Erkrankungen (z. B. Herzinfarkt) sind sie kurzfristig (4–6 Wochen) bei ausgeprägten Angstzuständen, die durch ärztliches Gespräch nicht zu beheben sind, indiziert. Sie sind gegebenenfalls auch indiziert bei Einleitung einer antidepressiven Therapie sowie bei schweren reaktiven Ausnahmezuständen unter situativen Belastungen. Über das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer langfristigen Benzodiazepin-Medikation (über 2 Monate) bei Patienten mit behandlungsbedürftigen chronischen Angstzuständen liegen bislang keine wissenschaftlich allgemein anerkannten Erkenntnisse vor.

Risiken sind Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens (z. B. Verkehrsgefährdung), paradoxe Reaktionen, Kumulationsneigung bestimmter Stoffe, insbesondere bei älteren Menschen.

Neuerdings geben Mißbrauch und Abhängigkeit auch bei niedriger Dosierung Anlaß zur Besorgnis. Benzodiazepine werden nach bisherigen Erkenntnissen nicht primär zu häufig, sondern zu lange Zeit verordnet. Deshalb sind die Ärzte aufgerufen, folgende Richtlinien, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden, zu beachten.

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 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 (so-

genannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!) Schon ganz normale Dosen können zur Abhängigkeit führen.

6. Nach langfristiger Anwendung schrittweise Dosisreduktion, um Entzugssymptome, wie z. B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, Delir oder Krampfanfälle, zu vermeiden. Auch leichte Entzugssymptome können zu erneuter Einnahme führen.
7. Beachtung der Informationen des pharmazeutischen Unternehmers und der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
8. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
9. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesgesundheitsamt zur Kenntnis bringen.
10. Benzodiazepin-Verschreibungen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgefertigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

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

Die Wirkung von Muskelrelaxantien kann verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Cimetidin, Disulfiram und Omeprazol kann die Wirkung von Diazepam-Lipuro verstärkt und verlängert werden.

Bei Rauchern kann die Ausscheidung von Diazepam-Lipuro beschleunigt werden.

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

Diazepam-Lipuro kann die Wirkung von Levodopa hemmen.

In seltenen Fällen kann durch Diazepam-Lipuro der Metabolismus von Phenytoin gehemmt und dessen Wirkung verstärkt werden.

Phenobarbital und Phenytoin können den Metabolismus von Diazepam-Lipuro beschleunigen.

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

Bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln stehen, wie z. B. zentral wirksamen Antihypertonika, Beta-blockern, Antikoagulantien, Herzglykoside sind Art und Umfang von Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar. Der behandelnde Arzt sollte vor Gabe von Diazepam-Lipuro abklären, ob entsprechende Dauer-

behandlungen bestehen. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung des Präparates, insbesondere zu Beginn der Behandlung, besondere Vorsicht geboten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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 Gaumenspalten ergaben.

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

Bei der Einnahme 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.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 im verstärkten Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Während der Behandlung mit der Emulsion zur Injektion 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 Emulsion zur Injektion zu diagnostischen Zwecken eingesetzt, sollte sich der Patient nur in Begleitung nach Hause begeben.

Die Einnahme von Alkohol führt bei gleichzeitiger Gabe von Diazepam-Lipuro 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.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten ganz, zumindest jedoch während der ersten Tage der Behandlung unterbleiben.

4.8 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 muskelrelaxierenden Wirkung von Diazepam-Lipuro 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.

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

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

Durch plötzliches Absetzen der Emulsion zur Injektion 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, Schwitzen äußern und sich bis zu bedrohlichen körperlichen und seelischen Reaktionen (z. B. Krampfanfälle, symptomatische Psychosen [z. B. Entzugs-Delir]) steigern.

Diazepam-Lipuro besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential. Bereits bei täglicher Anwendung über wenige Wochen ist die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung ge-

geben. Dies gilt nicht nur für den mißbräuchlichen Gebrauch besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich.

Zusätzliche Hinweise:

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.

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.

In seltenen Fällen können intramuskuläre Injektionen zu Reizerscheinungen und Schmerzen an der Injektionsstelle führen.

Das in Diazepam-Lipuro enthaltene Sojabohnenöl kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

4.9 Überdosierung

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

Symptome bei Überdosierung

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; Intensivüberwachung!).

In der Abklingphase können hochgradige Erregungszustände vorkommen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Neben der Kontrolle von Atmung, Pulsfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur sind im allgemeinen i.v.-Flüssigkeitserersatz sowie unterstützende Maßnahmen und Bereitstellung von Notfallmaßnahmen für evtl. eintretende Atemwegobstruktionen indiziert.

Bei Hypotonie können Sympathomimetika verabreicht werden. Bei Ateminsuffizienz, die auch durch periphere Muskelrelaxierung bedingt sein kann, assistierte Beatmung.

Morphinantagonisten sind kontraindiziert.

Diazepam ist dialysabel.

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

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 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, Plasma-, Serumkonzentration:

Nach intravenöser Applikation einer Emulsionsinjektion werden innerhalb von ca. 10 Minuten maximale Plasmakonzentrationen erreicht, während sie nach intramuskulärer Injektion erst nach 125 Minuten erreicht werden. Die Serumkonzentration liegt nach i.v./i.m.-Gabe von 10 mg Diazepam etwa zwischen 250–600 ng/ml. Da die Plasmakonzentration des Diazepams 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 Nieren- und Leberkranken sind niedrigere Werte vorhanden.

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

Metabolisierung, 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 wird Diazepam und sein Hauptmetabolit nur sehr langsam eliminiert. Die erste Eliminationsphase hat eine Halbwertszeit von 1 h; für die zweite Eliminationsphase ergeben sich — in Abhängigkeit von 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 eingeschränkter 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 Dreifache der maternalen Serumkonzentration erreichen.

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

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

S. Ziffer 4.9. Überdosierung.

Chronische Toxizität

Untersuchungen an verschiedenen Tierespezies ergaben keine Hinweise auf substanzbedingte Veränderungen.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

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

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

Reproduktionstoxizität

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 für Gaumenspalten ergaben.

Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen liegen vor. (Siehe auch Punkt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Ergebnisse tierexperimenteller Studien:

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Hilfsstoffe**

Sojabohnenöl, mittelkettige Triglyceride, Glycerol, Eilecithin, Natriumoleat, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Wegen chemischer Unverträglichkeit mit anderen Arzneimitteln darf die Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion nicht mit anderen Medikamenten in einer Mischspritze injiziert werden (siehe auch 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

6.3 Haltbarkeit

– **des Arzneimittels im unversehrten Behältnis:**

2 Jahre.

– **des Arzneimittels nach Anbruch des Behältnisses:**

Unverbrauchte Reste am Ende der Applikation sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern!

Die Emulsion darf nicht gefrieren!

Die Behältnisse sind im Umkarton aufzubewahren, um sie vor Licht zu schützen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lieferbar als
10 Ampullen zu 2 ml
10 × 10 Ampullen zu 2 ml

Die Ampullen sind aus farblosem Glas gemäß Ph. Eur. hergestellt.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Behältnisse sind vor Gebrauch zu schütteln.

Eventuell verbleibende Reste sind stets zu verwerfen, siehe Abschnitte 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

Wenn nach dem Schütteln zwei Schichten sichtbar sind, sollte das Produkt nicht verwendet werden.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen

Postanschrift:
34209 Melsungen
Telefon: (0 56 61) 71-0
Telefax: (0 56 61) 71-45 67

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6148.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG

03. 06. 1985

10. STAND DER INFORMATION

August 2006

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin