

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diazepam Macure 5 mg/ml, emulsie voor injectie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml emulsie voor injectie bevat 5 mg diazepam.

Elke ampul van 2 ml bevat 10 mg diazepam.

#### Hulpstof met bekend effect:

Elke ml bevat 100 mg geraffineerde sojaolie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Emulsie voor injectie (inj.)

Een melkachtig witte emulsie van olie in water met een pH tussen 5,5 en 8,5 en een osmolaliteit van 380 tot 420 mOsmol/kg.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

##### **Volwassenen**

Diazepam Macure is geïndiceerd voor (de behandeling van):

- angst
- epileptische aanvallen
- alcoholontwenningsverschijnselen
- premedicatie voorafgaand aan chirurgische of diagnostische procedures
- inleiding van anesthesie en bewuste anesthesie
- spasmen in verband met tetanus

##### **Pediatrische patiënten**

Diazepam Macure is geïndiceerd voor (de behandeling van):

- epileptische aanvallen
- premedicatie voorafgaand aan chirurgische of diagnostische procedures
- spasmen in verband met tetanus

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De dosering moet in overeenstemming zijn met de plaatselijke klinische richtlijnen. De dosering hangt af van de individuele reactie, de leeftijd en het gewicht van de patiënt, evenals van het type en de ernst van de aandoening. Het uitgangspunt is om de dosis zo laag mogelijk te houden en de behandelduur zo kort mogelijk te laten zijn. Bij eenmalige toedieningen geldt het aangegeven doseringsbereik als de maximaal aanbevolen dosis.

## Dosering

### Volwassenen:

#### *Angst:*

2 tot 10 mg langzaam i.v. (of, indien i.v. niet mogelijk is, diep i.m.), indien nodig herhalen.

#### *Convulsies en epileptische aanvallen:*

10-20 mg langzaam i.v. of diep i.m., eventueel herhalen.

#### *Premedicatie voorafgaand aan chirurgische of diagnostische procedures:*

10-20 mg langzaam i.v. of diep i.m.

#### *Inleiding van anesthesie en bewuste anesthesie:*

10-20 mg langzaam i.v. of diep i.m.

#### *Alcoholontwenning:*

De dosis is afhankelijk van leeftijd, gewicht, geslacht, lichamelijke conditie, mate van intoxicatie en de urgentie van de situatie.

Algemene doseringsrichtlijn: Startdosering van 5 tot 20 mg, indien nodig na 2-4 uur herhalen, of 10 mg diazepam 3 tot 4 keer op de eerste dag, daarna afbouwen tot 5 mg 3 tot 4 keer per dag.

#### *Spasmen in verband met tetanus:*

De gebruikelijke startdosering is 5 tot 10 mg langzaam i.v., indien nodig herhalen. Vaak zijn veel hogere doses nodig.

### Pediatrische patiënten:

#### *Convulsies en epileptische aanvallen:*

0,2-0,3 mg/kg langzaam i.v. of diep i.m., kan één keer worden herhaald.

#### *Premedicatie voorafgaand aan chirurgische of diagnostische procedures:*

0,1-0,2 mg/kg langzaam i.v., aangepast aan de reactie van de patiënt.

#### *Spasmen in verband met tetanus:*

De gebruikelijke startdosering is 5 tot 10 mg langzaam i.v., indien nodig herhalen. Vaak zijn veel hogere doses nodig.

## Duur van de behandeling

De behandelduur moet zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.4). De patiënt moet na maximaal 4 weken en daarna met regelmatige tussenpozen opnieuw worden beoordeeld om te bepalen of voortzetting van de behandeling nodig is, vooral als de patiënt symptoomvrij is. De behandeling mag over het algemeen niet langer dan 2-4 weken duren, inclusief de afbouwfase.

In sommige gevallen kan het nodig zijn de behandeling te verlengen tot een periode die langer is dan de aanbevolen maximale behandelduur. Als dit het geval is, mag dit niet gebeuren zonder herbeoordeling door een deskundige die gespecialiseerd is in de aandoening van de patiënt.

## Stopzetting van de behandeling

De behandeling moet altijd geleidelijk worden afgebouwd. Patiënten die gedurende een langere periode benzodiazepinen hebben gekregen, kunnen een langere afbouwfase nodig hebben (zie rubriek 4.4).

## Speciale patiëntgroepen:

Personen in de volgende patiëntgroepen moeten aan het begin van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd. Controle tijdens de behandeling is belangrijk om de dosering en/of toedieningsfrequentie te minimaliseren en zo een overdosering als gevolg van accumulatie te voorkomen, bijvoorbeeld bij kinderen en adolescenten, oudere patiënten en patiënten met een verminderde leverfunctie.

#### *Ouderen:*

Er is sprake van een veranderde distributie, eliminatie en klaring bij ouderen, wat resulteert in een langere halfwaardetijd. Daarom moet de dosis worden verlaagd tot 50% van de normale aanbevolen dosis voor volwassenen en vervolgens langzaam worden aangepast op basis van de reactie van de patiënt. Deze patiënten moeten aan het begin van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om de dosering en/of toedieningsfrequentie te minimaliseren en zo een overdosering als gevolg van accumulatie te voorkomen.

#### *Verminderde nierfunctie:*

Meestal is geen dosisaanpassing nodig. Bij de behandeling met diazepam van patiënten met een verminderde nierfunctie is echter voorzichtigheid geboden.

#### *Verminderde leverfunctie:*

Bij patiënten met levercirrose en een verminderde leverfunctie moet de dosering worden verlaagd. Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie mogen niet met diazepam worden behandeld vanwege het risico op hepatische encefalopathie (zie rubriek 4.3).

#### *Overgewicht:*

Uit diverse onderzoeken is gebleken dat er bij personen met overgewicht sprake is van een andere kinetiek dan bij personen met een normaal gewicht. In een onderzoek waarbij proefpersonen 30 dagen lang 's nachts 2 mg diazepam kregen, trad accumulatie bij proefpersonen met obesitas later op en was de halfwaardetijd van het geaccumuleerde diazepam langer dan bij proefpersonen met een normaal gewicht (7,8 dagen versus 3,1 dagen). Evenzo was de halfwaardetijd van de geaccumuleerde hoeveelheid van de actieve metaboliet desmethyldiazepam aanzienlijk verlengd. De eliminatiehalfwaardetijd in plasma van diazepam was bij proefpersonen met obesitas verlengd tot 82 uur. De gewijzigde farmacokinetiek bij langdurige behandeling van obese patiënten is waarschijnlijk het gevolg van het grotere distributievolume.

Deze gegevens wijzen erop dat personen met overgewicht een aanzienlijk langere behandelduur nodig hebben dan personen met een normaal gewicht voordat het maximale effect van het geneesmiddel optreedt bij langdurige behandeling. Evenzo kunnen de therapeutische werkzaamheid en bijwerkingen, waaronder ontweningsverschijnselen, gedurende langere tijd na het staken van een langdurige behandeling optreden bij obese personen.

#### Wijze van toediening

Diazepam Macure kan worden toegediend door langzame intraveneuze injectie (1 ml per min.) of door diepe intramusculaire injectie.

Diazepam Macure moet direct voor de injectie in de spuit worden opgezogen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Diazepam Macure is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor benzodiazepinen, pinda's, sojaolie of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- myasthenia gravis;
- slaapapneusyndroom;
- een ernstig verminderde leverfunctie;
- acute ademhalingsdepressie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Gelijktijdig gebruik van alcohol/geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel remmen

Gelijktijdig gebruik van diazepam met alcohol en/of geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel remmen, moet worden vermeden. Gelijktijdig gebruik kan de klinische effecten van diazepam versterken, waaronder mogelijk ernstige sedatie en klinisch relevante respiratoire en/of cardiovasculaire remming (zie rubriek 4.5).

#### Gelijktijdig gebruik van clozapine

Gelijktijdig gebruik van diazepam en clozapine moet worden vermeden. Gelijktijdig gebruik kan leiden tot ernstige hypotensie, ademhalingsdepressie, bewustzijnsverlies en mogelijk fatale ademhalings- en/of hartstilstand (zie rubriek 4.5).

#### Risico van gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van diazepam en opioïden kan resulteren in sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen sedativa zoals benzodiazepinen of soortgelijke geneesmiddelen zoals diazepam, alleen gelijktijdig met opioïden te worden voorgeschreven aan patiënten voor wie er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Indien besloten wordt om diazepam gelijktijdig met opioïden te gebruiken, moet de laagst mogelijke effectieve dosis worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn (zie ook de algemene aanbevelingen in rubriek 4.2).

Patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt sterk aangeraden om patiënten en hun verzorgers, indien hiervan sprake is, op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

#### Voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik

Diazepam moet met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

#### Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan het slaapverwekkende effect enigszins afnemen.

#### Afhankelijkheid

Behandeling met diazepam kan leiden tot psychische of lichamelijke afhankelijkheid. Het risico hierop neemt toe bij gebruik van hoge doses en bij langdurige behandeling. Het risico is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik en bij personen die duidelijk een persoonlijkheidsstoornis hebben. Regelmatige controle van dergelijke patiënten is noodzakelijk, routinematig voorschrijven moet worden vermeden en de behandeling moet geleidelijk worden afgebouwd.

#### Stopzetting van de behandeling

Zodra er lichamelijke afhankelijkheid is ontstaan, zal plotseling staken van de behandeling gepaard gaan met ontwenningsverschijnselen. De behandeling moet geleidelijk worden gestaakt om het risico op ontwenningsverschijnselen te minimaliseren. Deze verschijnselen kunnen hoofdpijn, spierpijn, sterke angst, spanning, rusteloosheid, verwarring en prikkelbaarheid zijn. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid van en tintelingen en stekende pijn in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichamelijk contact, hallucinaties of epileptische aanvallen.

*Rebound insomnia en angst:* Bij het staken van de behandeling kan een tijdelijk syndroom optreden waarbij de symptomen die aanleiding gaven tot de behandeling met een benzodiazepine in versterkte vorm terugkeren. Dit kan gepaard gaan met andere reacties, waaronder stemmingswisselingen, angst of slaapstoornissen en rusteloosheid. Aangezien het risico op een stakingseffect/reboundeffect groter is na abrupt staken van de behandeling, wordt het geleidelijk afbouwen van de dosis aanbevolen.

Abrupt staken van diazepamtherapie bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie of bij andere patiënten met aanvallen kan leiden tot convulsies of status epilepticus. Convulsies kunnen ook worden waargenomen na abrupt staken bij personen die alcohol of drugs misbruiken.

#### Duur van de behandeling

Het kan nuttig zijn om de patiënt bij aanvang van de behandeling te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en om precies uit te leggen hoe de dosis geleidelijk zal worden afgebouwd. Bovendien is het belangrijk dat de patiënt zich bewust is van de mogelijkheid van een reboundeffect,

zodat de angst voor dergelijke symptomen tot een minimum wordt beperkt indien deze tijdens de afbouwfase optreden.

#### Amnesie

Anterograde amnesie kan zelfs optreden wanneer benzodiazepinen binnen het normale doseringsbereik worden gebruikt, hoewel het vooral bij hoge doses wordt gezien. De aandoening treedt meestal enkele uren na inname van het product op. Om het risico te verminderen, moeten patiënten er daarom voor zorgen dat ze 7-8 uur ononderbroken kunnen slapen (zie ook rubriek 4.8). Amnestische effecten kunnen gepaard gaan met ongepast gedrag.

#### Psychische en 'paradoxe' reacties

Er zijn paradoxale reacties (zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, wanen, driftbuien, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragseffecten) gemeld bij het gebruik van benzodiazepinen. Dergelijke reacties kunnen vaker voorkomen bij de behandeling van kinderen en oudere patiënten en moeten leiden tot staking van de behandeling.

#### Speciale patiëntgroepen

##### *Pediatrische patiënten*

Benzodiazepinen mogen niet aan kinderen worden toegediend zonder dat eerst zorgvuldig is beoordeeld of dit noodzakelijk is. De behandelduur moet zo kort mogelijk worden gehouden. De veiligheid en werkzaamheid van diazepam bij kinderen jonger dan 6 maanden zijn niet vastgesteld.

##### *Ouderen*

Ouderen en verzwakte patiënten dienen een lagere dosis te krijgen (zie rubriek 4.2). Vanwege de spierverslappende werking bestaat er bij ouderen een risico op vallen en, als gevolg daarvan, op heupfracturen.

##### *Respiratoire insufficiëntie*

Bij patiënten met chronisch respiratoir falen wordt eveneens een lagere dosis aanbevolen, vanwege het risico op ademhalingsdepressie. Vanwege het risico op vertraging van de ademhaling wordt een zeer langzame intraveneuze toediening aanbevolen.

##### *Verminderde leverfunctie*

Benzodiazepinen zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, aangezien bij hen hepatische encefalopathie kan optreden (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met chronische leverziekte kan een dosisverlaging nodig zijn.

##### *Verminderde nierfunctie*

Bij de behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie moeten de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen in acht worden genomen. Bij nierfalen is de halfwaardetijd van diazepam niet significant afwijkend en is geen dosisaanpassing nodig.

Benzodiazepinen worden niet aanbevolen als primaire behandeling voor psychotische aandoeningen.

Benzodiazepinen mogen niet als monotherapie worden gebruikt voor de behandeling van depressie of angst die gepaard gaat met depressie (bij dergelijke patiënten kan dit tot aanleiding geven tot suïcide). Potentieel suïcidale personen mogen geen beschikking krijgen over grote hoeveelheden diazepam vanwege het risico op overdosering.

#### Hulpstoffen:

##### *Natrium*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### *Sojaolie*

Diazepam Macure bevat sojaolie. Als de patiënt allergisch is voor pinda's of soja mag dit geneesmiddel niet gebruikt worden.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Farmacodynamische interacties

Als diazepam wordt gebruikt in combinatie met andere stoffen die op het centrale zenuwstelsel werken, moet bijzondere aandacht worden besteed aan de farmacologie van de gebruikte stoffen. Dit geldt met name voor stoffen die de werking van diazepam kunnen versterken of waarvan de werking door diazepam kan worden versterkt, zoals neuroleptica, anxiolytica/sedativa, hypnotica, antidepressiva, anti-epileptica, sedatieve antihistaminica, antipsychotica, algemene anesthetica en analgetica. Een dergelijk gelijktijdig gebruik kan het sedatieve effect versterken en remming van de respiratoire en cardiovasculaire functies veroorzaken. Het gelijktijdig gebruik van narcotische analgetica kan psychische afhankelijkheid veroorzaken door een versterking van het euforische effect.

Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden.

#### *Alcohol*

Tijdens de behandeling met diazepam mag geen alcohol worden genuttigd vanwege een versterkend effect op de remming van het centrale zenuwstelsel en een verhoogd risico op sedatie (zie rubriek 4.4).

#### *Fenobarbital*

Mechanisme: Versterkte remming van het centrale zenuwstelsel.

Gevolgen: Verhoogd risico op sedatie en ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.4).

#### *Clozapine*

Mechanisme: Farmacodynamische synergie.

Gevolgen: Ernstige hypotensie, ademhalingsdepressie, bewustzijnsverlies en mogelijk fatale ademhalings- en/of hartstilstand (zie rubriek 4.4).

#### *Opioiden*

Gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of soortgelijke geneesmiddelen zoals diazepam met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het additieve onderdrukkende effect op het centrale zenuwstelsel. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik moeten daarom worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Bijzondere voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik

#### *Theofylline*

Mechanisme: Een van de voorgestelde mechanismen is competitieve binding van theofylline aan adenosinereceptoren in de hersenen.

Gevolgen: Antagonistische effecten op de farmacodynamische werking van diazepam, zoals vermindering van de sedatieve en psychomotorische effecten.

#### Farmacokinetische interacties

Diazepam wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot de farmacologisch actieve metabolieten N-desmethyldiazepam, temazepam en oxazepam. Het oxidatieve metabolisme van diazepam wordt gemedieerd door de CYP3A4- en CYP2C19-iso-enzymen. Oxazepam en temazepam worden ook geconjugeerd met glucuronzuur. CYP3A4- en/of CYP2C19-remmers kunnen een stijging van de diazepamconcentraties veroorzaken, terwijl enzyminducerende geneesmiddelen zoals rifampicine, *Hypericum perforatum* en sommige anti-epileptica kunnen leiden tot aanzienlijk verlaagde plasmaconcentraties van diazepam.

Er is gemeld dat diazepam door natriumvalproaat wordt verdrongen van eiwitbindingsplaatsen (verhoogde serumspiegels: verhoogd risico op slaperigheid).

Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden

*Rifamycines (rifampicine)*

Mechanisme: Rifampicine is een krachtige inductor van CYP3A4 en verhoogt het metabolisme en de klaring van diazepam in de lever aanzienlijk. In een onderzoek bij gezonde proefpersonen die gedurende 7 dagen dagelijks 600 mg of 1,2 g rifampicine kregen, was de klaring van diazepam ongeveer viermaal zo hoog. Gelijktijdige toediening van rifampicine leidt tot aanzienlijk lagere concentraties van diazepam.

Gevolgen: Verminderde werkzaamheid van diazepam. Gelijktijdig gebruik van rifampicine en diazepam moet worden vermeden.

*Carbamazepine*

Mechanisme: Carbamazepine is een bekende inductor van CYP3A4 en verhoogt het metabolisme van diazepam in de lever. Dit kan leiden tot een tot wel drie keer hogere plasmaklaring en een kortere halfwaardetijd van diazepam.

Gevolgen: Verminderde werkzaamheid van diazepam.

*Fenytoïne*

Mechanisme – effect op diazepam: Fenytoïne is een bekende inductor van CYP3A4 en verhoogt het metabolisme van diazepam in de lever.

Mechanisme – effect op fenytoïne: Diazepam kan het metabolisme van fenytoïne op onvoorspelbare wijze verhogen of verlagen, of het metabolisme kan ongewijzigd blijven.

Effect op diazepam: Verminderd effect van diazepam.

Effect op fenytoïne: Verhoogde of verlaagde serumconcentratie van fenytoïne. De fenytoïneconcentraties moeten nauwlettender worden gecontroleerd wanneer diazepam wordt toegevoegd of de behandeling hiermee wordt gestaakt.

*Fenobarbital*

Mechanisme: Fenobarbital is een bekende inductor van CYP3A4 en verhoogt het metabolisme van diazepam in de lever.

Gevolgen: Verminderde werkzaamheid van diazepam.

*Antivirale middelen (atazanavir, ritonavir, delavirdine, efavirenz, indinavir, nelfinavir, saquinavir)*

Mechanisme: Antivirale middelen kunnen de metabole route van diazepam via CYP3A4 remmen.

Gevolgen: Verhoogd risico op sedatie en ademhalingsdepressie. Gelijktijdig gebruik moet daarom worden vermeden.

*Azolen (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol)*

Mechanisme: Verhoogde plasmaconcentraties van benzodiazepinen als gevolg van remming van de metabole route via CYP3A4 en/of CYP2C19.

*Fluconazol:* Gelijktijdige toediening van 400 mg fluconazol op de eerste dag en 200 mg op de tweede dag verhoogde de AUC van een enkele orale dosis van 5 mg diazepam met een factor 2,5 en verlengde de halfwaardetijd van 31 uur tot 73 uur.

*Voriconazol:* Uit een onderzoek bij gezonde proefpersonen bleek dat 400 mg voriconazol tweemaal daags op dag één en 200 mg tweemaal daags op dag twee de AUC van een enkele orale dosis van 5 mg diazepam verhoogde met een factor 2,2 en de halfwaardetijd verlengde van 31 uur tot 61 uur.

Gevolgen: Verhoogd risico op bijwerkingen en toxiciteit van benzodiazepinen. Gelijktijdige behandeling moet worden vermeden of de dosis diazepam moet worden verlaagd.

*Fluvoxamine*

Mechanisme: Fluvoxamine remt zowel CYP3A4 als CYP2C19, wat resulteert in remming van het oxidatieve metabolisme van diazepam. Gelijktijdige toediening van fluvoxamine leidt tot een verlengde halfwaardetijd en een stijging van de plasmaconcentratie (AUC) van diazepam met ongeveer 190%. Gevolgen: Slaperigheid, verminderde psychomotorische vaardigheden en

geheugenstoornissen. In plaats daarvan verdient het de voorkeur om benzodiazepinen te gebruiken die via een niet-oxidatieve route worden gemetaboliseerd.

Bijzondere voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik

#### *Corticosteroïden*

Mechanisme: Chronisch gebruik van corticosteroïden kan leiden tot een verhoogd metabolisme van diazepam als gevolg van de inductie van het cytochroom P450-iso-enzym CYP3A4 of van enzymen die verantwoordelijk zijn voor de glucuronidering.

Gevolgen: Verminderde werkzaamheid van diazepam.

#### *Cimetidine*

Mechanisme: Cimetidine remt het metabolisme van diazepam in de lever, vermindert de klaring ervan en verlengt de halfwaardetijd. In een onderzoek waarbij gedurende twee weken viermaal daags 300 mg cimetidine werd toegediend, werd een stijging van 57% waargenomen van de gecombineerde plasmaconcentraties van diazepam en de actieve metaboliet desmethyldiazepam. Er was echter geen effect op de reactietijd en andere motorische en cognitieve tests.

Gevolgen: Verhoogde werkzaamheid van diazepam en een verhoogd risico op somnolentie. Het kan nodig zijn de dosis diazepam te verlagen.

#### *Esomeprazol en omeprazol*

Mechanisme: Esomeprazol en omeprazol remmen de metabole route van diazepam via CYP2C19.

Gelijktijdige toediening van esomeprazol leidt tot een verlengde halfwaardetijd en een stijging van de plasmaconcentratie (AUC) van diazepam met ongeveer 80%.

Omeprazol verlengt de eliminatiehalfwaardetijd van diazepam en verhoogt de plasmaconcentraties (AUC) van diazepam met respectievelijk 10% en 35% bij langzame en snelle metaboliseerders.

Gevolgen: Verhoogde werkzaamheid van diazepam. Het kan nodig zijn de dosis diazepam te verlagen.

#### *Isoniazide*

Mechanisme: Isoniazide remt de metabole routes van diazepam via CYP2C19 en CYP3A4.

Gelijktijdige toediening van 90 mg isoniazide tweemaal daags gedurende 3 dagen leidde tot een verlengde eliminatiehalfwaardetijd van diazepam en tot een stijging van de plasmaconcentraties (AUC) van diazepam met 35%.

Gevolgen: Verhoogde werkzaamheid van diazepam.

#### *Itraconazol*

Mechanisme: Verhoogde plasmaconcentratie van diazepam als gevolg van remming van de metabole route via CYP3A4. In een onderzoek bij gezonde proefpersonen die gedurende 4 dagen dagelijks 200 mg itraconazol kregen, nam de AUC van een enkele orale dosis van 5 mg diazepam met ongeveer 15% toe, maar er was geen klinisch significante interactie, zoals gemeten aan de hand van psychomotorische prestatietests.

Gevolgen: Mogelijk verhoogde werkzaamheid van diazepam.

#### *Fluoxetine*

Mechanisme: Fluoxetine remt het metabolisme van diazepam via CYP2C19 en andere routes, wat leidt tot hogere plasmaconcentraties en een verminderde klaring van diazepam.

Gevolgen: Verhoogde werkzaamheid van diazepam. Bij gelijktijdig gebruik moet nauwlettend worden gecontroleerd.

#### *Disulfiram*

Mechanisme: Een verlaagd metabolisme van diazepam leidt tot een verlengde halfwaardetijd en verhoogde plasmaconcentraties van diazepam. De eliminatie van de N-desmethylmetabolieten van diazepam wordt vertraagd, wat kan leiden tot sterke sedatieve effecten.

Gevolgen: Verhoogd risico op remming van het centrale zenuwstelsel, zoals sedatie.

### *Orale anticonceptiva*

Mechanisme – effect op diazepam: Remming van het oxidatieve metabolisme van diazepam met een mogelijk versterkt effect.

Mechanisme – effect op orale anticonceptiva: er zijn gevallen van doorbraakbloedingen gemeld, maar niet van falen van de anticonceptie.

### *Grapefruitsap*

Mechanisme: Er wordt gedacht dat grapefruitsap CYP3A4 remt en de plasmaconcentraties van diazepam verhoogt. De C<sub>max</sub> neemt toe met een factor 1,5 en de AUC met een factor 3,2.

Gevolgen: Mogelijk verhoogde werkzaamheid van diazepam.

### Overige

#### *Levodopa*

Mechanisme: Onbekend.

Gevolgen: Er is sprake van enkele meldingen dat gelijktijdig gebruik van diazepam tot een verminderde werkzaamheid van levodopa leidde.

#### *Ketamine*

Mechanisme: Als gevolg van soortgelijke oxidatieve processen remt diazepam op competitieve wijze het metabolisme van ketamine. Premedicatie met diazepam leidt tot een verlengde halfwaardetijd van ketamine, wat resulteert in een verhoogde werkzaamheid.

Gevolgen: Versterkte sedatie.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Elke vrouw die zwanger wil worden of verwacht zwanger te worden, moet worden aangemoedigd om met haar arts het staken van de behandeling te bespreken.

### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van diazepam bij zwangere vrouwen. Het risico op aangeboren afwijkingen bij mensen na toediening van therapeutische doses benzodiazepinen tijdens de vroege zwangerschap is laag. Sommige epidemiologische onderzoeken wijzen echter op een verhoogd risico op een gespleten gehemelte, wat ook in dieronderzoeken wordt waargenomen. Er zijn enkele gevallen bekend van aangeboren afwijkingen en mentale achterstand bij kinderen die tijdens de zwangerschap werden blootgesteld aan overdosering of vergiftiging met benzodiazepinen. Bovendien zijn bij nakomelingen van proefdieren afwijkingen aan het centrale zenuwstelsel en functionele stoornissen waargenomen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Diazepam mag bij zwangere vrouwen alleen worden gebruikt als daar dwingende redenen voor zijn, in de laagst mogelijke dosis en voor de kortst mogelijke duur. Als diazepam in het laatste trimester van de zwangerschap of in hoge doses tot aan de bevalling wordt toegediend, zijn vanwege de farmacologische werking effecten te verwachten bij de pasgeborene zoals hypothermie, hypotonie ('Floppy Infant Syndrome'), een onregelmatige hartslag, een zwak zuigvermogen en matige ademhalingsdepressie.

Bovendien kunnen zuigelingen van moeders die gedurende het laatste deel van de zwangerschap regelmatig benzodiazepinen hebben gebruikt, lichamelijke afhankelijkheid ontwikkelen en na de geboorte risico lopen op ontwenningsverschijnselen.

## Borstvoeding

Diazepam wordt uitgescheiden in de moedermelk. Diazepam mag niet worden gebruikt tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

## Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is gebleken dat bij hoge doses het aantal geboorten bij ratten afneemt en er minder nakomelingen overleven. Er zijn geen gegevens over mensen beschikbaar.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Diazepam heeft aanzienlijke invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Dit is doorgaans het gevolg van verminderde motorische vaardigheden, tremor, somnolentie en vermoeidheid (zie rubriek 4.8).

Deze bijwerkingen kunnen direct na aanvang van de behandeling optreden en kunnen na het staken van de behandeling nog enkele dagen aanhouden vanwege de lange halfwaardetijd van diazepam.

### **4.8 Bijwerkingen**

Slaperigheid, emotionele gevoelloosheid, verminderde alertheid, verwarring, vermoeidheid, duizeligheid, spierzwakte, ataxie of dubbelzien treden vooral op aan het begin van de behandeling, maar verdwijnen doorgaans bij herhaalde toediening. Ouderen kunnen bij hoge doses verward raken. Er bestaat een risico op vallen en daarmee samenhangende fracturen bij oudere patiënten die benzodiazepinen gebruiken.

Er is melding gemaakt van verhoogde speeksel- en bronchiale afscheiding, vooral bij kinderen.

## Amnesie

Bij hoge therapeutische doses kan anterograde amnesie optreden. Het risico hierop neemt toe naarmate de dosis hoger is. Amnestische effecten kunnen gepaard gaan met ongepast gedrag (zie rubriek 4.4).

## Afhankelijkheid

Chronisch gebruik (zelfs bij therapeutische doses) kan leiden tot het ontstaan van lichamelijke en psychische afhankelijkheid: het staken van de behandeling kan leiden tot stakings- of reboundeffecten (zie rubriek 4.4). Er is melding gemaakt van misbruik van benzodiazepinen.

## Ademhalingsdepressie

Na gebruik van diazepam kan ademhalingsdepressie optreden. In het bijzonder patiënten met een voorgeschiedenis van ademhalingsdepressie en slaapapneusyndroom lopen risico (zie rubriek 4.3).

## Paradoxe reacties

Paradoxe reacties op de toediening van benzodiazepinen worden gekenmerkt door toegenomen spraakzaamheid, uiting van emoties, opwindend, overmatige bewegingsdrang en zelfs vijandigheid en woede. Tot de predisponerende factoren behoren onder meer een jonge en hoge leeftijd, genetische predispositie, alcoholisme en psychiatrische en/of persoonlijkheidsstoornissen. Kinderen en oudere patiënten hebben mogelijk een grotere kans op paradoxale reacties bij gebruik van benzodiazepinen dan andere patiënten.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt vermeld:

|             |                                                       |
|-------------|-------------------------------------------------------|
| Zeervaa     | (≥1/10)                                               |
| Vaa         | (≥1/100, <1/10)                                       |
| Soms        | (≥1/1.000, <1/100)                                    |
| Zelden      | (≥1/10.000, <1/1.000)                                 |
| Zeervelden  | (<1/10.000)                                           |
| Niet bekend | (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |

| Systeem/orgaanklasse                                      | Frequentie  | Bijwerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen                        | Zeer zelden | Leukopenie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Immuunsysteemaandoeningen                                 | Zeer zelden | Anafylaxie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Psychische stoornissen                                    | Vaak        | Verwarring.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                           | Zelden      | Psychische en paradoxale reacties zoals agitatie, rusteloosheid, prikkelbaarheid, agressiviteit, wanen, driftbuien, hallucinaties, psychosen, geheugenverlies, nachtmerries, ongepast gedrag en andere ongewenste gedragseffecten. <sup>1</sup><br><br>Emotionele gevoelloosheid, verminderde alertheid en depressie. <sup>2</sup> |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  | Zeer vaak   | Lethargie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                           | Vaak        | Ataxie, verminderde motorische vaardigheden, tremor.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                           | Soms        | Anterograde amnesie. <sup>3</sup><br>Concentratieproblemen, evenwichtsstoornissen, duizeligheid, hoofdpijn, slepende spraak.                                                                                                                                                                                                       |
|                                                           | Zelden      | Bewusteloosheid, insomnia, dysartrie.                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Oogaandoeningen                                           | Niet bekend | Herstelbare visuele stoornissen: wazig zien, diplopie, nystagmus.                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Hartaandoeningen                                          | Zelden      | Bradycardie, hartfalen (waaronder hartstilstand).                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Bloedvataandoeningen                                      | Zelden      | Hypotensie, syncope.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Soms        | Ademhalingsdepressie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                           | Zelden      | Ademstilstand, verhoogde bronchiale afscheiding.                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Maagdarmstelselaandoeningen                               | Soms        | Maag- en darmklachten (misselijkheid, braken, constipatie, diarree), verhoogde speekselvorming.                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                           | Zelden      | Droge mond, toegenomen eetlust.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Lever- en galaandoeningen                                 | Zelden      | Icterus, veranderingen in leverwaarden (toename van ALAT, ASAT, alkalische fosfatase).                                                                                                                                                                                                                                             |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                            | Soms        | Allergische huidreacties (pruritus, erytheem, huiduitslag).                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen            | Soms        | Myasthenia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Nier- en urinewegaandoeningen                             | Zelden      | Urineretentie, incontinentie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen               | Zelden      | Gynecomastie, impotentie, verhoogd of verminderd libido.                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen     | Vaak        | Vermoeidheid, ontweningsverschijnselen (angst, paniek, hartkloppingen, zweten, tremoren, maag- en darmklachten, prikkelbaarheid, agressiviteit, verstoorde zintuiglijke waarneming, spierspasmen,                                                                                                                                  |

|             |             |                                                                                                              |
|-------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |             | algehele malaise, verlies van eetlust, paranoïde psychose, delirium en epileptische aanvallen). <sup>4</sup> |
| Onderzoeken | Zeer zelden | Toename van transaminasen.                                                                                   |

<sup>1</sup> Het is bekend dat deze reacties kunnen optreden bij gebruik van benzodiazepinen of benzodiazepineachtige stoffen. Deze reacties kunnen zeer ernstig zijn. Ze komen het vaakst voor bij kinderen en ouderen. Als dergelijke symptomen optreden, moet de behandeling met diazepam worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

<sup>2</sup> Gebruik van benzodiazepinen kan een reeds bestaande depressie verergeren.

<sup>3</sup> Dit kan zelfs bij therapeutische doses voorkomen. Het risico neemt toe bij hogere doses. Amnestische effecten kunnen gepaard gaan met ongepast gedrag (zie rubriek 4.4).

<sup>4</sup> De kans op en de ernst van ontweningsverschijnselen hangen af van de behandelduur, de hoogte van de dosis en de mate van afhankelijkheid.

Over het algemeen wordt bij intraveneuze injectie een verwaarloosbare tot matige daling van de bloeddruk waargenomen, zowel bij patiënten met een normale hartfunctie als bij patiënten met ischemische hartziekte. Patiënten met hypovolemie zijn het meest gevoelig. Bij doses die overeenkomen met zware sedatie (>0,2 mg/kg) daalt de pO<sub>2</sub> kortstondig na injectie.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Bij elk geval van overdosering moet worden nagegaan of er nog andere stoffen in het spel zijn, bijvoorbeeld bij pogingen tot suïcide. De symptomen van een overdosering zijn sterker in aanwezigheid van alcohol of middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken.

### Symptomen

Symptomen van een lichte overdosering zijn onder meer slepende spraak, geestelijke verwarring en lethargie. In ernstigere gevallen kunnen de symptomen bestaan uit ataxie, dysartrie, hypotensie en hypotonie. Een ernstige overdosering kan leiden tot remming van de centrale bloedsomloop en ademhalingsdepressie (cyanose, bewustzijnsverlies dat leidt tot ademstilstand, hartstilstand) en coma. Opname op de intensive care is noodzakelijk. Tijdens de herstelperiode na een overdosering is ernstige agitatie gemeld.

### Behandeling

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Op de intensive care moet bijzondere aandacht worden besteed aan de respiratoire en cardiovasculaire functies.

Het gebruik van flumazenil, een specifieke benzodiazepine-antagonist, kan worden overwogen om het sedatieve effect van benzodiazepinen geheel of gedeeltelijk tegen te gaan. Flumazenil mag alleen onder nauwlettend toezicht worden toegediend. Vanwege de korte halfwaardetijd van flumazenil kunnen symptomen van benzodiazepinevergiftiging na korte tijd terugkeren. Daarom is monitoring van de klinische toestand van de patiënt van het grootste belang. Behandeling met flumazenil kan nuttig zijn bij bepaalde patiëntgroepen, met name om de noodzaak van kunstmatige beademing te voorkomen. Dit geldt bijvoorbeeld voor patiënten met een bestaande ademhalingsaandoening of dreigende respiratoire insufficiëntie, oudere patiënten en kinderen.

Flumazenil is bedoeld als aanvulling op, maar niet als vervanging van, de juiste behandeling van een overdosering met benzodiazepinen.

Er moet gelet worden op het optreden van ontweningsverschijnselen en convulsies, met name bij langdurige gebruikers van benzodiazepinen en bij gemengde vergiftiging met stoffen die de convulsiedrempel verlagen (bijv. tricyclische antidepressiva).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anxiolytica, benzodiazepinederivaten.  
ATC-code: N 05 BA 01.

#### Werkingsmechanisme

Diazepam is een agonist die zich bindt aan specifieke benzodiazepinereceptoren in de hersenen, waardoor de normale overdracht van de neurotransmitter GABA wordt versterkt. GABA remt de overdracht van belangrijke neurotransmitters, wat zorgt voor neuronale remming. Het spierontspannende effect wordt tot stand gebracht via synaptische reflexen in het ruggenmerg.

#### Farmacodynamische effecten

Diazepam is een anxiolyticum dat angstsymptomen, rusteloosheid en spanning verlicht. Bovendien heeft diazepam een sederende en spierontspannende werking.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Distributie

De maximale plasmaconcentratie wordt 1/2 tot 1 uur na intramusculaire toediening van diazepam bereikt. Bij intraveneuze toediening van 10 mg diazepam wordt na enkele minuten een maximale plasmaconcentratie van ongeveer 600 ng/ml bereikt. De verdere distributie leidt tot een merkbare daling van de plasmaconcentratie die 2 tot 4 uur aanhoudt. Eiwitbinding: 96-98%. Distributievolume: 1,11 tot 2,64 l/kg. Diazepam is in vet oplosbaar, dringt goed door in weefsels en passeert de bloed-hersenbarrière.

#### Eliminatie

Metabolisme:

Diazepam wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd door hydroxylering en glucuronidering. De halfwaardetijd van de biologisch actieve metaboliet N-desmethyldiazepam bedraagt 2-4 dagen.

Halfwaardetijd: Volwassenen: 20-50 uur, hogere leeftijd: 70-100 uur. Kinderen: premature baby's 40-110 uur, voldragen pasgeborenen ca. 30 uur, tot 1 jaar oud ca. 10 uur, ouder dan 1 jaar ca. 20 uur.

Uitscheiding:

Diazepam wordt voornamelijk via de urine uitgescheiden als metabolieten; ongeveer 10% wordt via de ontlasting uitgescheiden.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, naast de effecten die reeds in andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken worden vermeld. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniteit.

#### Verminderde vruchtbaarheid:

Uit voortplantingsonderzoek bij ratten is een lagere overlevingskans van nakomelingen na de geboorte gebleken.

#### Teratogeniteit:

Blootstelling aan diazepam tijdens het eerste trimester van de zwangerschap leidt tot een verhoogd risico op een gespleten gehemelte bij de nakomelingen van muizen en tot afwijkingen aan het centrale zenuwstelsel en blijvende gedragsstoornissen bij de nakomelingen van ratten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geraffineerde sojaolie  
Triglyceriden met middellange keten  
Glycerol  
Eifosfolipiden voor injectie  
Natriumoleaat  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Er kan sprake zijn van onverenigbaarheid met andere intraveneuze oplossingen. Diazepam Macure mag uitsluitend via een infuus worden toegediend met oplossingen waarvan de verenigbaarheid is aangetoond. Bovendien kan er adsorptie aan kunststof infuusmateriaal optreden.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Na eerste opening: onmiddellijk gebruiken.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.  
De ampul in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.  
Niet in de vriezer bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Kleurloze glazen ampullen van 2 ml in een verpakking met 10 ampullen.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen.

Als een continu infuus nodig is, kan Diazepam Macure worden toegevoegd aan een 5% of 10% dextroseoplossing om een eindconcentratie diazepam binnen het bereik van 0,08-0,20 mg/ml (d.w.z. 4-10 ml Diazepam Macure per 250 ml dextroseoplossing) te verkrijgen. De minimale infuussnelheid moet 4 ml/uur bedragen. Een dextroseoplossing waaraan Diazepam Macure is toegevoegd, moet binnen 6 uur na het mengen worden gebruikt bij bewaring in een glazen fles. Bewaring in plastic verpakkingen wordt afgeraden. Diazepam Macure kan in alle verhoudingen worden gemengd met Lipofundin MCT/LCT 10% of 20%.

Diazepam Macure mag uitsluitend via een infuus worden toegediend met oplossingen waarvan de verenigbaarheid is aangetoond. Net als bij andere diazepam-injecties kan sorptie van diazepam optreden, waaronder adsorptie en absorptie aan plastic infuusmaterialen, in het bijzonder als deze van

PVC of PU zijn gemaakt. Deze adsorptie treedt bij Diazepam Macure in mindere mate op dan bij waterige injectiepreparaten van diazepam in geval van menging met dextroseoplossingen.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Macure Pharma ApS  
Hejrevej 39  
2400 Kopenhagen NV  
Denemarken

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 134326

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 juli 2026

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**