

|                                                |           |                                                                       |
|------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands   |           | Module 1<br>Administrative information<br>and prescribing information |
| Diazepam CF 5 mg/ml, oplossing voor injectie   | RVG 56691 |                                                                       |
| Diazepam                                       |           |                                                                       |
| 1.3.1.1 Summary of the product characteristics |           | 1.3.1.1-1                                                             |

## Samenvatting van de kenmerken van het product

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diazepam CF 5 mg/ml, oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diazepam CF 5 mg/ml, oplossing voor injectie bevat per ml oplossing 5 mg diazepam.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml oplossing voor injectie bevat 0,25 ml ethanol (alcohol) en 31 mg benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

De oplossing voor injectie is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing in een glazen ampul.

De pH van de oplossing is 5,5 tot 6,2.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Sedatie bij lokale anesthesie (conscious sedation)

Premedicatie en inductie van anesthesie

Incidenteel/initieel gebruik bij pathologische angst en spanning, indien de aandoening ernstig is, of indien de patiënt ernstig lijdt of in zijn/haar functioneren belemmerd wordt

Acute onthoudingsverschijnselen bij het staken van alcoholgebruik

Epileptische convulsies, status epilepticus

Ter verlichting van spierspasmen bij tetanus

(Pre)-eclampsie

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Voor een optimaal effect moet de dosering op de persoon, die behandeld wordt, afgesteld worden. De hieronder genoemde doseringen zullen voor de meeste patiënten voldoende zijn, hoewel in sommige gevallen hogere doseringen nodig zullen zijn.

Voor volwassenen en kinderen wordt in het algemeen een parenterale dosis van 2-20 mg i.m. of i.v. aanbevolen, afhankelijk van lichaamsgewicht, indicatie en ernst van de symptomen. Bij bepaalde indicaties, waaronder tetanus, kunnen in enkele gevallen hogere doses nodig zijn.

Ouderen en patiënten met een leverfunctiestoornis dienen een lagere dosis te krijgen (zie hiervoor ook rubriek 4.4).

De patiënten moeten bij het begin van de behandeling regelmatig worden onderzocht om de dosering

|                                     |                      |                      |                         |                  |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 07-2018 | <b>Authorisation</b> | <b>Disk:</b><br>JW7861b | <b>Rev.</b> 10.0 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------|---------------------|

|                                                |           |                                                                       |
|------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands   |           | Module 1<br>Administrative information<br>and prescribing information |
| Diazepam CF 5 mg/ml, oplossing voor injectie   | RVG 56691 |                                                                       |
| Diazepam                                       |           |                                                                       |
| 1.3.1.1 Summary of the product characteristics |           | 1.3.1.1-2                                                             |

en/of frequentie van toediening te minimaliseren om overdosering als gevolg van accumulatie te voorkomen.

#### *Sedatie onder lokale anesthesie (conscious sedation)*

Voorafgaand aan met spanning gepaard gaande diagnostische of therapeutische ingrepen: 10-20 mg i.v. of bij zeer zware patiënten 30 mg i.v.; voor kinderen geldt een dosering van 0,1-0,2 mg/kg lichaamsgewicht.

De dosis kan aan de individuele behoefte van de patiënt worden aangepast door een initiële injectie van 5 mg (1 ml) of bij kinderen 0,1 mg/kg lichaamsgewicht, toe te dienen, en deze vervolgens elke 30 seconden stapsgewijs met 50% van de initiële dosis te verhogen.

#### *Premedicatie en inleiding van de anesthesie*

Voor premedicatie: 10-20 mg i.m. of bij kinderen 0,1-0,2 mg/kg lichaamsgewicht, één uur voor inleiding van anesthesie. Voor inleiding van de anesthesie geldt in het algemeen een dosering van 0,2-0,5 mg/kg lichaamsgewicht i.v.

#### *Anxiolyse*

Bij acute angsttoestanden: in eerste instantie 0,1-0,2 mg/kg lichaamsgewicht parenteraal. De dosis dient elke 8 uur herhaald te worden totdat de acute symptomen afnemen, eventueel gevolgd door een behandeling met orale vormen van diazepam.

#### *Acute onthoudingsverschijnselen bij het staken van alcoholgebruik*

In eerste instantie 0,1-0,2 mg/kg lichaamsgewicht parenteraal. De dosis kan iedere 8 uur herhaald te worden, totdat de acute symptomen afnemen, eventueel gevolgd door een behandeling met orale vormen van diazepam.

#### *Epileptische convulsies, Status epilepticus*

0,15-0,25 mg/kg (bij kinderen: 0,1-1,0 mg/kg) lichaamsgewicht i.v. Naar behoefte kan de toediening na 10-15 minuten herhaald worden of als druppelinfuus. Bij koortsconvulsies kan dezelfde dosering toegepast worden.

#### *Tetanus*

0,1-0,3 mg/kg lichaamsgewicht i.v. toegediend met tussenpozen van 1 tot 4 uur, dan wel als continue infuus of via een maagsonde. De dagelijkse klinische dosis dient in het algemeen niet hoger te zijn dan 4 mg/kg lichaamsgewicht. De patiënten dienen nauwgezet te worden geobserveerd en de dosis of het dosisinterval moeten worden aangepast naargelang de ernst van de situatie. Spasmen kunnen, zelfs bij bewusteloze patiënten, gemakkelijk worden waargenomen en de dosis kan daarom naar behoefte van het moment worden aangepast.

#### *Spierspasmen*

Voor volwassenen en kinderen wordt in het algemeen een parenterale dosis van 2-20 mg i.v. of i.m. aanbevolen, afhankelijk van het lichaamsgewicht, de indicatie en de ernst van de symptomen.

#### *(Pre)-eclampsie*

Bij acuut dreigende convulsies bedraagt de dosering 10-20 mg i.v.. Verdere toediening kan naar behoefte i.v. of per druppelinfuus (tot 100 mg per 24 uur) plaatsvinden.

#### Wijze van toediening

Intraveneuze injectie van een diazepamoplossing moet altijd langzaam worden verricht (circa 0,5-1,0 ml/minuut), aangezien bij te snelle injectie het risico van apneu bestaat. Beademingsapparatuur dient te allen tijde klaar te staan. Injectie mag niet plaatsvinden in kleine venen; vooral intra-arteriële injectie en extravasatie dienen beslist vermeden te worden, vanwege het risico van veneuze trombose, flebitis,

|                                     |                      |                      |                         |                  |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 07-2018 | <b>Authorisation</b> | <b>Disk:</b><br>JW7861b | <b>Rev.</b> 10.0 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------|---------------------|

|                                                |           |                                                                       |
|------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands   |           | Module 1<br>Administrative information<br>and prescribing information |
| Diazepam CF 5 mg/ml, oplossing voor injectie   | RVG 56691 |                                                                       |
| Diazepam                                       |           |                                                                       |
| 1.3.1.1 Summary of the product characteristics |           | 1.3.1.1-3                                                             |

plaatselijke irritatie, zwelling of - minder vaak voorkomend - vasculaire complicaties, vooral na snelle intraveneuze injectie.

Niet gebruiken bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen (zie rubriek 4.3).

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Overgevoeligheid voor benzodiazepinen
- Ernstige respiratoire insufficiëntie
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Ernstige vormen van myasthenia gravis
- Slaapapneusyndroom

Niet gebruiken bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### *Acute intoxicatie*

In het geval van acute intoxicatie door alcohol, slaapmiddelen, pijnstillers en psychofarmaca (zoals antipsychotica en antidepressiva) mag diazepam alleen met bijzondere voorzorgen worden gebruikt.

##### *Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden:*

Gelijktijdig gebruik van Diazepam CF en opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Diazepam CF, alleen gelijktijdig met opioïden te worden voorgeschreven indien er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Indien besloten wordt om Diazepam CF, gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dan dient de laagst mogelijke effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene doseringsadviezen in rubriek 4.2). Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Dit in acht nemend, wordt sterk aangeraden om patiënten en hun directe omgeving op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

##### *Tolerantie*

De werkzaamheid van benzodiazepinen kan na herhaald en langdurig gebruik van diazepam-injecties enigszins afnemen.

##### *Afhankelijkheid*

Patiënten met een voorgeschiedenis van verslaving dienen geen benzodiazepinen voorgeschreven te worden, tenzij de klinische conditie dit vereist, zoals in het geval van delier, status epilepticus, tetanus, enzovoort. Het gebruik van benzodiazepinen kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke en psychische afhankelijkheid van deze stoffen. Het risico van afhankelijkheid neemt toe met de hoogte van de dosis en de duur van de behandeling. Het gevaar van afhankelijkheid is groter bij hiervoor vatbare patiënten met alcohol- of drugsmisbruik in de anamnese.

##### *Onthoudingsverschijnselen*

Na het ontstaan van fysieke afhankelijkheid kan het plotseling staken van de behandeling gepaard gaan met het optreden van onthoudingsverschijnselen. Deze verschijnselen kunnen bestaan uit: hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen kunnen zich de volgende symptomen voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties en epileptische aanvallen.

|                                     |                      |                      |                         |                  |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 07-2018 | <b>Authorisation</b> | <b>Disk:</b><br>JW7861b | <b>Rev.</b> 10.0 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------|---------------------|

|                                                |           |                                                                       |
|------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands   |           | Module 1<br>Administrative information<br>and prescribing information |
| Diazepam CF 5 mg/ml, oplossing voor injectie   | RVG 56691 |                                                                       |
| Diazepam                                       |           |                                                                       |
| 1.3.1.1 Summary of the product characteristics |           | 1.3.1.1-4                                                             |

Rebound-angst is een tijdelijk syndroom waarbij de symptomen die aanleiding gaven tot de behandeling met diazepam in versterkte mate terugkeren. Dit kan bij stopzetting van de behandeling voorkomen en kan gepaard gaan met andere reacties, waaronder stemmingswisselingen, angst en rusteloosheid. Aangezien de kans op onthoudingsverschijnselen/reboundverschijnselen groter is na abrupt staken van de behandeling, verdient het aanbeveling de dosering geleidelijk te verminderen.

#### *Amnesie*

Er dient rekening mee te worden gehouden dat benzodiazepines kunnen leiden tot anterograde amnesie.

#### *Paradoxe reacties*

Van het gebruik van benzodiazepinen is bekend dat het kan leiden tot reacties als rusteloosheid, opwindend, prikkelbaarheid, agressiviteit, waandenkbeelden, woede-aanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag of andere gedragsstoornissen. Indien dergelijke reacties zich voordoen, moet het gebruik van diazepam gestaakt worden. Deze reacties komen vaker voor bij kinderen en ouderen.

#### *Specifieke patiëntengroepen*

Benzodiazepinen dienen niet bij kinderen te worden toegepast zonder dat de noodzaak daartoe zorgvuldig is onderzocht; de behandelingsduur moet zoveel mogelijk worden beperkt. Ouderen dienen met een lagere dan gebruikelijke dosering te worden behandeld (zie ook rubriek 4.2). Ook voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie wordt wegens de kans op ademhalingsdepressie een lagere dosis aanbevolen.

Benzodiazepinen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van psychotische aandoeningen. Benzodiazepinen dienen niet als enige behandeling van depressie of depressie gepaard gaand met angst te worden gebruikt (aangezien dit bij deze groep patiënten kan leiden tot suïcide). Benzodiazepinen dienen altijd met de grootste terughoudendheid te worden toegepast bij patiënten met alcohol- of drugsmisbruik in de anamnese.

Dit geneesmiddel bevat 25 vol% ethanol 96% (alcohol), d.w.z. 0,250 ml ethanol 96% per ml oplossing voor injectie.

Schadelijk bij alcoholisme.

Voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en groepen met een verhoogd risico, zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie.

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden.

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

Dit geneesmiddel bevat 31 mg benzylalcohol per ml oplossing voor injectie. Benzylalcohol kan toxische en anafylactoïde reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar.

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

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

Gelijktijdig gebruik met alcohol wordt afgeraden. Het sederende effect kan worden versterkt wanneer het product gelijktijdig met alcohol wordt gebruikt.

Versterking van de centraal sedatieve werking kan zich voordoen wanneer diazepam gelijktijdig wordt gebruikt met middelen die effect hebben op het centraal zenuwstelsel:

- antipsychotica
- hypnotica
- anxiolytica/sedativa
- antidepressiva

|                                     |                      |                      |                         |                  |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 07-2018 | <b>Authorisation</b> | <b>Disk:</b><br>JW7861b | <b>Rev.</b> 10.0 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------|---------------------|

|                                                |           |                                                                       |
|------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands   |           | Module 1<br>Administrative information<br>and prescribing information |
| Diazepam CF 5 mg/ml, oplossing voor injectie   | RVG 56691 |                                                                       |
| Diazepam                                       |           |                                                                       |
| 1.3.1.1 Summary of the product characteristics |           | 1.3.1.1-5                                                             |

- narcotische analgetica (opioïden)
- anti-epileptica
- anesthetica
- sedatieve antihistaminica

*Narcotische analgetica (opioïden):*

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Diazepam CF met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden door het additief dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en de duur van de gelijktijdige behandeling moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Bij narcotische analgetica (opioïden) kan ook het eufore effect versterkt worden, hetgeen kan leiden tot een versterking van de psychische afhankelijkheid.

Het effect van spierverslappers kan worden versterkt.

Laaggedoseerde theofylline heft door diazepam geïnduceerde sedatie op.

Diazepam kan het effect van levodopa remmen.

In zeldzame gevallen kan diazepam het fenytoïnemetabolisme remmen, waardoor het effect van fenytoïne wordt versterkt. Fenobarbital en fenytoïne kunnen het diazepammetabolisme versnellen.

Er bestaat een mogelijke relevante interactie tussen diazepam en stoffen die een remmende werking hebben op bepaalde leverenzymen (met name cytochroom P450 IIIA). De gegevens hierover wijzen erop dat deze verbindingen een duidelijke invloed hebben op de farmacokinetische eigenschappen van diazepam en kunnen leiden tot een versterkte en verlengde sedatie. Op dit moment is bekend dat deze reactie zich voordoet bij cimetidine, ketoconazol, fluvoxamine, fluoxetine, disulfiram en omeprazol.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van diazepam en vergelijkbare benzodiazepinen tijdens de zwangerschap. Wanneer diazepam laat in de zwangerschap wordt toegediend, kan ten gevolge van de farmacologische werking van de stof bij het pasgeboren kind hypotonie, ademhalingsdepressie en hypothermie optreden ("Floppy Infant Syndrome"). Bij langdurig gebruik kunnen bij het kind onthoudingsverschijnselen optreden. Studies in dieren vertonen reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Diazepam dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk.

##### Borstvoeding

Diazepam gaat over in moedermelk. Het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van diazepam wordt derhalve afgeraden.

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

Sedering, amnesie, verminderd concentratievermogen en verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen nadelig beïnvloeden. In het geval van onvoldoende duur van slaap kan verminderde waakzaamheid versterkt worden.

#### 4.8 Bijwerkingen

In deze rubriek worden de frequenties van het optreden van bijwerkingen als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $\leq 1/100$ ); zelden

|                                     |                      |                      |                         |                  |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 07-2018 | <b>Authorisation</b> | <b>Disk:</b><br>JW7861b | <b>Rev.</b> 10.0 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------|---------------------|

|                                                |           |                                                                       |
|------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands   |           | Module 1<br>Administrative information<br>and prescribing information |
| Diazepam CF 5 mg/ml, oplossing voor injectie   | RVG 56691 |                                                                       |
| Diazepam                                       |           |                                                                       |
| 1.3.1.1 Summary of the product characteristics |           | 1.3.1.1-6                                                             |

( $\geq 1/10.000$  tot  $\leq 1/1000$ ); zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ ), onbekend (kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden geschat).

In het algemeen nemen de bijwerkingen na dosisreductie af. Bijwerkingen kunnen in het algemeen worden voorkomen door zorgvuldige individuele titratie van de dagelijkse dosering.

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: verhoogde eetlust.

#### Psychische stoornissen

Soms: depressie, verminderd libido.

Bij patiënten met bestaande depressieve stoornis kunnen de symptomen verslechteren (zie rubriek 4.4).

Onbekend: afvlakking van het gevoel.

Wanneer hallucinaties en paradoxale reacties optreden, zoals acute hyperactieve staat, angst, suïcidale ideeën, slaapstoornissen, woede of verhoogde spierspasticiteit, dan moet de behandeling met diazepam worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Diazepam is potentieel verslavend. Bij dagelijks gebruik gedurende enkele weken is het risico op verslaving aanwezig. Dit is niet alleen het geval bij misbruik van bijzonder hoge doses, maar ook bij therapeutische doseringen (zie rubriek 4.4).

#### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: meer dan gewenste sedatie en vermoeidheid overdag (somnolentie, uitputting, licht in het hoofd, vertraagde reactietijd), duizeligheid, hoofdpijn, ataxie, verwardheid en anterograde amnesie (zie rubriek 4.4). Anterograde amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag. Het risico op anterograde amnesie neemt toe naarmate de dosis hoger is.

De ochtend volgend op een avonddosis diazepam kan door een katerachtig gevoel (problemen met concentratie, restvermoeidheid) de alertheid verminderd zijn.

Onbekend: voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten (valrisico), gezien het spierontspannende effect van diazepam.

Hoge dosering en lange duur van de behandeling van diazepam kunnen reversibele effecten hebben als trage en onduidelijke spraak.

Onbekend: verhoogde speekselafscheiding.

#### Oogaandoeningen

Onbekend: visusstoornissen (diplopie, onscherp zien, nystagmus).

#### Hartaandoeningen

Soms: bradycardie.

#### Bloedvataandoeningen

Soms: verlaagde bloeddruk.

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: spasmen van de glottis en ademhalingsdepressie. Het ademhalingsdepressieve effect kan duidelijker aanwezig zijn bij patiënten met bestaande luchtwegobstructie en bij patiënten met hersenletsel (zie rubriek 4.4). Hiermee moet vooral rekening worden gehouden bij patiënten die tegelijkertijd andere centraal actieve middelen gebruiken.

#### Maag-darmstelselaandoeningen

Soms: maag-darmstoornissen (misselijkheid, braken, epigastrische stoornissen, obstipatie, diarree), droge mond.

#### Lever- en galaandoeningen

|                                     |                      |                      |                         |                  |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 07-2018 | <b>Authorisation</b> | <b>Disk:</b><br>JW7861b | <b>Rev.</b> 10.0 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------|---------------------|

|                                                |           |                                                                       |
|------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands   |           | Module 1<br>Administrative information<br>and prescribing information |
| Diazepam CF 5 mg/ml, oplossing voor injectie   | RVG 56691 |                                                                       |
| Diazepam                                       |           |                                                                       |
| 1.3.1.1 Summary of the product characteristics |           | 1.3.1.1-7                                                             |

Soms: geelzucht.

#### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Soms: allergische huidveranderingen (jeuk, roodheid, uitslag).

#### **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

Onbekend: spierzwakte, vallen (zie rubriek 4.4).

#### **Nier- en urinewegaandoeningen**

Soms: urineretentie.

Onbekend: incontinentie.

#### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Soms: menstruatiestoornissen bij vrouwen.

#### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Soms: pijn op de borst.

Onbekend: langdurig of herhaald gebruik van diazepam kan tot tolerantie leiden. Angst, spanning, geagiteerdheid en rusteloosheid kunnen in verhevigde mate terugkeren. Onthoudingsverschijnselen als tremor en zweten kunnen optreden en deze kunnen verergeren tot heftige lichamelijke (zoals epileptische aanvallen) en psychische reacties, zoals psychose (bijvoorbeeld onthoudingsdelier). Het beëindigen van de behandeling kan leiden tot onthoudings- en reboundverschijnselen (zie rubriek 4.4). Aangezien de kans op onthoudings- en reboundverschijnselen groter is na abrupt staken van de behandeling, verdient het aanbeveling de dosering geleidelijk te verminderen.

#### 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 intoxicatie moet worden bekeken of er sprake is van een multipale intoxicatie door inname van verscheidene geneesmiddelen, bijvoorbeeld als suïcidepoging. Symptomen van overdosis zijn duidelijker aanwezig onder invloed van alcohol en geneesmiddelen met een dempend effect op het centraal zenuwstelsel.

#### *Symptomen van intoxicatie*

Symptomen van een lichte overdosering zijn onder meer geestelijke verwardheid, slaperigheid, ataxie, dysartrie, verlaagde bloeddruk en spierzwakte. In gevallen van zware overdosering kan centrale circulatoire en respiratoire depressie optreden (cyanose, verlies van bewustzijn die zich tot ademhalingsstilstand kan ontwikkelen, hartstilstand). Dit vereist opname op een intensievecare afdeling. In de herstelfase van intoxicatie zijn gevallen van heftige geagiteerdheid gemeld.

#### *Behandeling van intoxicatie*

In de vroege stadia van intoxicatie kan maagspoeling (uitsluitend bij te verwachten ernstige intoxicatie, kort na inname en indien de patiënt een helder bewustzijn heeft) worden overwogen, evenals andere absorptieverminderende maatregelen (geactiveerde koolstof). De verdere behandeling is symptomatisch.

Flumazenil is een verbindingsspecifieke antagonist. Het toedienen van flumazenil als therapeutische maatregel bij ernstige overdoseringen wordt in het algemeen niet aangeraden, omdat de halveringstijd van flumazenil kort is. Aangezien de meeste benzodiazepinen een veel langere halveringstijd hebben, zullen

|                                     |                      |                      |                         |                  |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 07-2018 | <b>Authorisation</b> | <b>Disk:</b><br>JW7861b | <b>Rev.</b> 10.0 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------|---------------------|

|                                                |           |                                                                       |
|------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands   |           | Module 1<br>Administrative information<br>and prescribing information |
| Diazepam CF 5 mg/ml, oplossing voor injectie   | RVG 56691 |                                                                       |
| Diazepam                                       |           |                                                                       |
| 1.3.1.1 Summary of the product characteristics |           | 1.3.1.1-8                                                             |

de symptomen van de benzodiazepine-intoxicatie na korte tijd terugkomen. Observatie blijft dus noodzakelijk! Dat neemt niet weg dat bij sommige categorieën patiënten toediening van flumazenil wel therapeutisch zinvol is, vooral ten aanzien van het voorkomen van de noodzaak tot beademing. Dit geldt bijvoorbeeld voor patiënten met pre-existent longlijden en dreigende respiratoire insufficiëntie, hoogbejaarden en baby's. Flumazenil kan als diagnosticum worden gebruikt bij comateuze patiënten met een vermoede benzodiazepine-intoxicatie. Het uitblijven van een reactie op toediening van flumazenil sluit een benzodiazepine-intoxicatie echter niet uit! Pas op voor het induceren van onthoudingsverschijnselen of convulsies, zeker in geval van een mengintoxicatie met middelen die convulsies kunnen veroorzaken.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anxiolyticum, ATC-code: N05B A01

Diazepam is een benzodiazepine-derivaat. De benzodiazepinen oefenen in het centraal zenuwstelsel hun effect uit door binding aan het gamma-aminoboterzuurreceptorcomplex. Benzodiazepinen bevorderen de binding van gamma-aminoboterzuur aan zijn receptor. Deze verhoogde mate van binding leidt tot opening van het chloridekanaaltje in het receptorcomplex. Hierdoor stijgt het transport van chloride over de celmembraan. Dit alles leidt tot een verminderde prikkelbaarheid van zenuwcellen. Op grond van dit mechanisme worden benzodiazepines verondersteld hun anti-epileptische, anticonvulsieve, anxiolytische, hypnotische en sederende werking uit te oefenen in de hersenen.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Na intramusculaire injectie is er sprake van volledige absorptie, hoewel niet altijd sneller dan na orale toediening.

#### Distributie

Diazepam en zijn metabolieten worden in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten (diazepam 98%). Diazepam en zijn metabolieten passeren de bloed-hersenbarrière en de placenta. Ze worden ook teruggevonden in moedermelk, in ongeveer tien keer lagere concentraties dan in maternaal plasma. Het steady-state apparent volume of distribution is 0,8-1,0 l/kg. De distributiehelfwaardetijd bedraagt ten hoogste 3 uur.

#### Eliminatie en biotransformatie

Het plasmaconcentratieverloop van diazepam na intraveneuze toediening is bifasisch: een aanvankelijke snelle verdeling over grote delen van het lichaam wordt gevolgd door een lange terminale eliminatiefase (eliminatiehelfwaardetijd tot 48 uur). De eliminatiehelfwaardetijd van de actieve metaboliet N-desmethyldiazepam bedraagt maximaal 100 uur. Diazepam en zijn metabolieten worden voornamelijk in geconjugeerde vorm en hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden. De klaring van diazepam bedraagt 20-30 ml/min.

Diazepam wordt voornamelijk afgebroken tot farmacologisch actieve metabolieten zoals N-desmethyldiazepam, hydroxydiazepam en oxazepam.

#### Klinische gevolgen bij veranderde kinetiek

De eliminatiehelfwaardetijd bij pasgeborenen, ouderen en patiënten met een leverziekte langer zijn. Bij nierinsufficiëntie is de helfwaardetijd van diazepam gelijk.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

|                                     |               |               |                  |           |              |
|-------------------------------------|---------------|---------------|------------------|-----------|--------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | Date: 07-2018 | Authorisation | Disk:<br>JW7861b | Rev. 10.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|---------------|---------------|------------------|-----------|--------------|

|                                                |           |                                                                       |
|------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands   |           | Module 1<br>Administrative information<br>and prescribing information |
| Diazepam CF 5 mg/ml, oplossing voor injectie   | RVG 56691 |                                                                       |
| Diazepam                                       |           |                                                                       |
| 1.3.1.1 Summary of the product characteristics |           | 1.3.1.1-9                                                             |

Preklinische data gebaseerd op conventionele studies van veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosistoxiciteit en genotoxiciteit duiden niet op een risico voor mensen. Toegenomen gespleten gehemelte in muizen en vertraagde neurale gedragsontwikkeling in ratten zijn waargenomen na blootstelling aan diazepam.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol, ethanol, benzylalcohol, dinatriumedetaat, zoutzuur, natriumhydroxide, water voor injecties

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampul, kleurloos glas.

5, 10, 20, 25, 50 of 100 ampullen in een polystyreen of kartonnen omdoos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Infusen kunnen worden bereid door 2 ml diazepam-oplossing in te spuiten in 125 ml NaCl 0,9%, glucose 5% of glucose 10% (indien gewenst kunnen ook NaCl 0,45% + glucose 2,5%, Ringeroplossing of Hartmannoplossing worden gebruikt) en dit onmiddellijk te mengen. Het infuus moet direct voor toediening bereid worden.

Het actieve bestanddeel diazepam kan aan PVC (polyvinylchloride) worden geabsorbeerd; het is dan ook aan te raden om voor infusen zakken van PP (polypropyleen) of glazen infuusflessen te gebruiken.

## 7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Centrafarm B.V.  
Nieuwe Donk 3  
4879 AC Etten-Leur  
Nederland

## 8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

|                                     |               |               |                  |           |              |
|-------------------------------------|---------------|---------------|------------------|-----------|--------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | Date: 07-2018 | Authorisation | Disk:<br>JW7861b | Rev. 10.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|---------------|---------------|------------------|-----------|--------------|

|                                                |           |                                                                       |
|------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands   |           | Module 1<br>Administrative information<br>and prescribing information |
| Diazepam CF 5 mg/ml, oplossing voor injectie   | RVG 56691 |                                                                       |
| Diazepam                                       |           |                                                                       |
| 1.3.1.1 Summary of the product characteristics |           | 1.3.1.1-10                                                            |

RVG 56691

## 9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 december 1986

## 10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 29 augustus 2018

|                                     |                      |                      |                         |                  |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 07-2018 | <b>Authorisation</b> | <b>Disk:</b><br>JW7861b | <b>Rev.</b> 10.0 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------|---------------------|