

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Valium 10 mg/2 ml oplossing voor injectie
Valium 5 mg tabletten
Valium 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel is diazepam.

Valium 10 mg/2 ml oplossing voor injectie: een ampul bevat 10 mg diazepam.

Valium 5 mg tabletten: een tablet bevat 5 mg diazepam.

Valium 10 mg tabletten: een tablet bevat 10 mg diazepam.

Hulpstoffen met bekend effect:

Valium 10 mg/2 ml oplossing voor injectie bevat benzylalcohol (31,4 mg/2 ml), natriumbenzoaat (95 mg/2 ml), benzoëzuur (5 mg/2 ml), ethanol (170,5 mg/2 ml) en propyleenglycol (828 mg/2 ml).

Elke tablet Valium 5 mg tabletten bevat lactose monohydraat (100,0 mg).

Elke tablet Valium 10 mg tabletten bevat lactose monohydraat (100,167 mg).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Het gebruik van benzodiazepines is enkel aangewezen als de stoornissen ernstig of invaliderend zijn of uitgesproken leed veroorzaken.

Angsttoestanden welke een behandeling door geneesmiddelen vereisen.

Spiercontractuur in het kader van een neurologische of musculaire aandoening, spasticiteit.

De volgende indicaties worden specifiek behandeld met Valium oplossing voor injectie:

- Preventie of behandeling van het ontwenningssyndroom.
- Status epilepticus, febrile convulsies bij het kind.

- Tetanus.

- Tweedelijnsbehandeling van eclampsie (als magnesiumsulfaat niet beschikbaar is of als aanvallen aanhouden ondanks toediening van magnesiumsulfaat).

Premedicatie en basale sedatie:

- bij loco-regionale en algemene anesthesie

- bij endoscopieën, cardio-vasculaire exploraties en andere onderzoeken welke een bepaalde sedatie vereisen

Algemene anesthesie:

- inductie
- tot stand brengen van een narco-analgesie in combinatie met de gebruikelijke analgetica

Sedatie in intensieve zorgen (respirator...)

Valium is geïndiceerd bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar.

Het gebruik van benzodiazepines bij kinderen van minder dan 6 jaar zal enkel plaatsvinden volgens de beslissing en onder toezicht van een specialist (pediater, neuropediater, psychiater, neuroloog, anesthesist, specialist intensieve zorgen), die zelf de dosis zal bepalen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis dient individueel te worden aangepast. De behandeling dient met geringe doses te beginnen, die geleidelijk dienen te worden verhoogd tot een optimaal effect wordt verkregen.

In de indicatie van angst moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn. Een regelmatige reëvaluatie van de toestand van de patiënt en van de noodzaak om de behandeling verder te zetten is noodzakelijk, vooral als de patiënt geen symptomen vertoont. Over het algemeen zal de behandeling niet langer duren dan 8 tot 12 weken, de periode van geleidelijke afbouw van de posologie inbegrepen.

In bepaalde gevallen kan het noodzakelijk blijken het geneesmiddel langer toe te dienen dan de maximale behandelingsduur; vooraleer hiertoe te besluiten dient de toestand van de patiënt opnieuw geëvalueerd te worden.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van benzodiazepines bij kinderen van minder dan 6 jaar zal enkel plaatsvinden volgens de beslissing en onder toezicht van een specialist (pediater, neuropediater, psychiater, neuroloog, anesthesist, specialist intensieve zorgen), die zelf de dosis zal bepalen.

Ouderen

Bij ouderen dient de laagst mogelijke dosis te worden toegediend. Deze patiënten moeten in het begin van de behandeling regelmatig opnieuw worden geëvalueerd om de dosis en de frequentie van de innamen aan te passen, zodat elk risico op overdosering door accumulatie wordt vermeden (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie mogen niet met Valium worden behandeld (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie dient de laagst mogelijke dosis te worden toegediend.

Nierinsufficiëntie

Bij deze patiëntenpopulatie is geen aanpassing van de dosis nodig; nauwlettend klinisch toezicht is gerechtvaardigd vanwege een mogelijke toegenomen gevoeligheid van deze patiëntenpopulatie voor de effecten van het geneesmiddel in het algemeen.

Gebruikelijke dosis langs orale weg, in de gewone praktijk:

Volwassenen: Aanvangsdosis: 5 tot 10 mg. Naargelang van de ernst van de symptomen: 5 tot 20 mg/dag.

Eén enkelvoudige dosis zal normaal de 10 mg niet overschrijden.

Bejaarde en verzwakte personen: De behandeling starten met de helft van de posologie voor volwassenen en trapsgewijze vermeerderen in functie van de behoefte en de tolerantie.

Kinderen van 6 tot 12 jaar: 5 mg, 2 maal per dag

Kinderen van 12 tot 18 jaar: 10 mg, 2 maal per dag

Chronisch gebruik op lange termijn wordt afgeraden.

Gebruikelijke dosis langs parenterale weg, in de gewone praktijk:

Volwassenen: Naargelang van de ernst van de symptomen: 2 tot 20 mg IM of IV (0,1 tot 0,2 mg/kg).

Deze dosis mag worden herhaald tot 4 x per 24 uur of meer in hospitaalmilieu.

Bejaarde en verzwakte personen: De dosering met de helft verminderen.

Kinderen ouder dan 6 jaar: 0,5 mg/kg per injectie.

Deze dosis mag worden herhaald zonder de 10 mg te overschrijden.

In bepaalde indicaties (bv. tetanus) kunnen hogere doses noodzakelijk zijn.

Gebruikelijke gemiddelde doses :

Indicaties		Volwassenen	Kinderen ouder dan 6 jaar
<u>Angsttoestanden</u>	acute behandeling:	1 tot 2 ampullen IV Zo nodig herhalen.	
	chronische behandeling:	10 mg PO (2,5 mg 's morgens 2,5 mg 's middags, 5 mg 's avonds)	4 tot 6 mg PO/dag.
<u>Preventie of behandeling van het ontwenningssyndroom:</u>		1 tot 2 ampullen intrarectaal of IV Zo nodig herhalen.	
<u>Spiercontractura en spasticiteit:</u>	acute behandeling:	1 tot 2 ampullen IV Zo nodig herhalen.	
	chronische behandeling :	2 tot 10 mg 3-4 x per dag PO.	Kinderen van 6 tot 12 jaar: 5 mg, 2 maal per dag Kinderen van 12 tot 18 jaar: 10 mg, 2 maal per dag Chronisch gebruik op lange termijn wordt afgeraden.
<u>Status epilepticus :</u>		0,15 tot 0,25 mg/kg IV of als continue infusie. Zo nodig herhalen tot een maximale dosis van 3 mg/kg/24 uur.	0,5 mg/kg IV of intrarectaal Zo nodig herhalen tot een maximale dosis van 10 mg.
<u>Febriele convulsies :</u>			0,5 mg/kg IV of intrarectaal Zo nodig herhalen tot een maximale dosis van 10 mg.
<u>Tetanus :</u>		0,1 tot 0,3 mg/kg IV of als continue infusie tot een maximale dosis van 3 tot 4 mg/kg/24 uur.	0,1 tot 0,3 mg/kg IV of als continue infusie tot een maximale dosis van 3 tot 4 mg/kg/24 uur.
<u>Eclampsia :</u>		1 tot 2 ampullen IV (als magnesiumsulfaat niet beschikbaar is) Zo nodig herhalen, eventueel als continue infusie, tot een maximale dosis van 100 mg/24 uur. Als aanvallen aanhouden ondanks toediening van magnesiumsulfaat, kan Valium worden toegediend in een dosering van 5-10 mg IV.	
<u>Premedicatie :</u>		2 ampullen IM 1 uur voor de inductie van de anesthesie	0,1 tot 0,2 mg/kg IM, IV, of intrarectaal.
<u>Algemene anesthesie :</u>		0,2 tot 0,5 mg/kg IV	0,2 tot 0,5 mg/kg IV
<u>Sedatie :</u>		10 tot 30 mg IV	0,1 tot 0,2 mg/kg IM of IV

Wijze van toediening

Een IV injectie van Valium dient steeds traag te worden uitgevoerd (0,5 tot 1 ml/min) omdat een te snelle toediening apnoe kan veroorzaken; reanimatieapparatuur moet onmiddellijk beschikbaar zijn.

Bovendien wordt Valium best niet in te kleine aders geïnjecteerd; meer in het bijzonder dienen intra-arteriële injectie en extravasatie absoluut te worden vermeden (zie rubriek 4.8).

Bij toediening van Valium als een intraveneus infuus wordt aanbevolen vlak vóór het gebruik 1 of hoogstens 2 ampullen Valium te mengen met 250 ml glucoseoplossing (dextrose 5-10%) of zoutoplossing (NaCl 0,9%). Bij patiënten die reeds een continu infuus krijgen, gebruikt men een andere ader voor de injectie van Valium.

Het is aangetoond dat diazepam geabsorbeerd kan worden door infusiemateriaal uit plastic met name dat PVC bevat, met als gevolg een vermindering in concentratie van diazepam van 50% of meer, vooral omdat de perfusiezakken bewaard worden gedurende 24u of langer in warme omgevingscondities, of omdat infusiesets met grote lengte worden gebruikt waarbij de snelheid van infusie traag is. Indien mogelijk dient infusiematerialen met PVC moeten dus vermeden worden bij een infusie met diazepam (zie rubriek 6.2). Bij een infusie met diazepam moet dus voorzichtigheid geboden worden bij overschakeling van materiaal dat PVC bevat naar materiaal dat geen PVC bevat.

Teneinde de adsorptie van diazepam tot een minimum te herleiden, dienen de volgende voorzorgen te worden genomen:

- Uitsluitend gebruik maken van infusieflessen uit glas of recipiënten uit polypropyleen (PP). Elk gebruik vermijden van infusierecipiënten uit polyvinylchloride (PVC).
- Gebruik maken van de meest geconcentreerde diazepamoplossing (2 ampullen Valium in 250 ml infusieoplossing).
- Gebruik maken van de kortst mogelijke infusieslangen uit plastic.
- De maximale infusiesnelheid gebruiken.

De intrarectale injectie als volgt verrichten: de gewenste hoeveelheid met een spuit opnemen en in het rectum injecteren met behulp van een canule die past op de spuit.

Ter informatie worden in volgend schema per indicatie de gebruikelijke gemiddelde doses aangegeven.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere benzodiazepines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Myasthenia gravis
- Ernstige respiratoire insufficiëntie
- Syndroom van slaap-apnoe
- Ernstige leverinsufficiëntie (gevaar voor encefalopathie)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De benzodiazepines worden niet aanbevolen als basisbehandeling voor psychotische aandoeningen.

De benzodiazepines mogen niet in monotherapie worden gebruikt om depressie of angst in associatie met depressie te behandelen gezien het risico op zelfmoord bij dergelijke patiënten.

Amnesie

Benzodiazepines kunnen een anterograde amnesie induceren (Zie ook rubriek 4.8). Het kan optreden bij gebruik van benzodiazepines in therapeutische doseringen; het risico neemt toe bij hogere doseringen. De amnestische effecten kunnen gepaard gaan met een ongepast gedrag.

Samenvatting van de productkenmerken

Duur van de behandeling

In de indicatie van angst moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn (zie rubriek "Dosering en wijze van toediening") en dient in het algemeen niet langer te duren dan 8 tot 12 weken met inbegrip van de geleidelijke verlaging van de dosering. Een langere toediening vereist een herevaluatie van de toestand.

Het kan nuttig zijn de patiënt bij het begin van de behandeling te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn, en hem/haar precies uit te leggen hoe de dosering geleidelijk zal worden verlaagd. Het is belangrijk de patiënt te verwittigen dat bij stopzetting van de behandeling een rebound-fenomeen kan optreden. Bij gebruik van benzodiazepines kunnen dervingssymptomen optreden bij overschakeling op een benzodiazepine met een aanzienlijk kortere eliminatiehalfwaardetijd.

Psychiatrische en paradoxale reacties

Het is bekend dat benzodiazepines soms paradoxale reacties kunnen uitlokken, zoals psychomotorische instabiliteit, opwinding, prikkelbaarheid, agressiviteit, angst, delirium, een woede-aanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychose, onaangepast gedrag of andere gedragsstoornissen. Als deze reacties optreden, dient het gebruik van het geneesmiddel te worden stopgezet. Kinderen en bejaarden lopen een hoger risico op dergelijke reacties.

Concomitant gebruik van alcohol en/of geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken

Concomitant gebruik van Valium met alcohol en/of geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, moet worden vermeden. Een dergelijk gebruik kan de klinische effecten van Valium versterken, wat kan leiden tot ernstige sedatie met als gevolg een coma of overlijden, ademhalingsdepressie en/of klinisch relevante cardiovasculaire depressie (zie rubrieken 4.5 en 4.9).

Medische antecedenten van alcoholisme of drugsverslaving

De grootste voorzichtigheid is geboden bij patiënten met medische antecedenten van alcoholisme en drugsverslaving.

Valium moet worden vermeden bij patiënten met afhankelijkheid van stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, waaronder alcohol. Een uitzondering daarop is de behandeling van acute ontwenningssymptomen. De patiënt moet regelmatig worden gecontroleerd om de dosering en/of de frequentie van toediening te verlagen en om overdosering door accumulatie te voorkomen.

Als benzodiazepines worden gebruikt, kunnen er ontwenningssymptomen optreden bij overschakeling op een benzodiazepine met een aanzienlijk kortere eliminatiehalfwaardetijd.

Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende lange tijd kan de respons op bepaalde effecten van Valium verloren gaan.

Gebruik bij kinderen

Aangezien de onschadelijkheid en de doeltreffendheid bij pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden niet zijn aangetoond, moet Valium in die leeftijdsgroep met de hoogste voorzichtigheid worden gebruikt en alleen als er geen therapeutische alternatieven bestaan.

Kinderen vertonen een verhoogde gevoeligheid voor de effecten van benzodiazepines op het centraal zenuwstelsel. Bij deze groep patiënten kan het niet volledig ontwikkelde metabolisatieschema de vorming van niet-actieve metabolieten verhinderen of onvolledig maken. Bij kinderen dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te zijn.

Gebruik bij ouderen

Bij oudere patiënten dienen lagere doses te worden gebruikt (zie rubriek 4.2 en 5.2).

De farmacologische effecten van benzodiazepines lijken bij oudere patiënten sterker te zijn dan bij jongere patiënten, zelfs bij vergelijkbare plasmaconcentraties, waarschijnlijk als gevolg van leeftijdsgebonden veranderingen in de interacties tussen het geneesmiddel en de receptor, bij post-receptormechanismen en bij de orgaanfunctie.

Leverinsufficiëntie

Benzodiazepines kunnen een bijdragende rol spelen bij de bevordering van episodes van encefalopathie bij ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de toediening van Valium aan patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie.

Samenvatting van de productkenmerken

Respiratoire insufficiëntie

Bij patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie wordt een lagere dosis aanbevolen vanwege het risico op een onderdrukte ademhaling.

Nierinsufficiëntie

Bij deze patiëntenpopulatie is geen aanpassing van de dosis nodig; nauwlettend klinisch toezicht is gerechtvaardigd vanwege een mogelijke toegenomen gevoeligheid van deze patiëntenpopulatie voor de effecten van het geneesmiddel in het algemeen.

Specifieke patiëntengroepen

Mogelijk suïcidale personen mogen geen toegang hebben tot grote hoeveelheden diazepam vanwege het risico op overdosering.

Bij patiënten met myasthenia gravis aan wie Valium wordt voorgeschreven, is voorzichtigheid geboden vanwege de reeds bestaande spierzwakte.

Medisch toezicht is vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie of leverfunctiestoornissen, omdat verschillende bijwerkingen zijn gemeld die worden toegeschreven aan propyleenglycol, zoals nierdisfunctie (acute tubulaire necrose), acute nierinsufficiëntie en leverdisfunctie.

Wegens het gevaar voor een epileptische aanval bij plots stopzetten van een behandeling met benzodiazepines vereist het gebruik van deze middelen bij patiënten met epilepsie bijzondere aandacht.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Valium gebruikt wordt bij patiënten met antecedenten van hart- of respiratoire insufficiëntie.

Aangezien zich apneu en/of een hartstilstand kan voordoen, dient extreme voorzichtigheid aan de dag gelegd te worden tijdens de parenterale toediening van Valium, meer bepaald bij een intraveneuze injectie, bij oudere personen, bij ernstig zieke patiënten en bij patiënten met een beperkte pulmonale of cardiale reserve. Het gelijktijdig gebruik van barbituraten, alcohol of andere producten met een remmende werking op het centraal zenuwstelsel accentueert de cardiale of pulmonale depressie met een verhoogd risico op apneu. Een reanimatie-uitrusting met inbegrip van het nodige materiaal voor respiratoire assistentie, moet snel beschikbaar zijn.

Afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepines en soortgelijke middelen kan leiden tot de ontwikkeling van lichamelijke en psychische afhankelijkheid van die producten (zie rubriek 4.8). Het risico op afhankelijkheid stijgt met de dosering en de duur van de behandeling; het risico is ook groter bij patiënten met een medisch antecedent betreffende alcoholisme en/of drugsverslaving. Bij patiënten met een drugsverslaving is misbruik gemeld. Valium dient met de grootste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van alcoholisme of drugsverslaving.

Abstinentie

In geval van lichamelijke afhankelijkheid kan de plotse stopzetting van de behandeling gepaard gaan met het optreden van dervingsverschijnselen: hoofdpijn, diarree, spierpijn, extreme angst, spanning, zenuwachtigheid, verwardheid en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen werden de volgende symptomen beschreven: verlies van realiteitsbesef, verlies van persoonlijkheid, hyperacusis, slaperig gevoel en tintelingen aan de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, lawaai en lichamenlijk contact, hallucinaties of epilepsie-aanvallen.

Indien benzodiazepines worden gebruikt, kunnen er abstinentiesymptomen optreden bij overschakeling naar een benzodiazepine met een aanzienlijk kortere eliminatiehalfwaardetijd.

Rebound-angst

Bij stopzetting van de behandeling kan een voorbijgaand syndroom optreden waarbij de symptomen die hebben geleid tot de behandeling met Valium, weer intenser optreden. Dat kan gepaard gaan met andere reacties, zoals stemmingsveranderingen angst, slaapstoornissen en zenuwachtigheid.

Aangezien het risico op dervingsyndroom en reboundeffect hoger is als de behandeling plots wordt stopgezet, wordt aanbevolen de dosis geleidelijk te verlagen.

Tabletten

Valium 5 en 10 mg tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-

Samenvatting van de productkenmerken

intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Oplossing voor injectie

Valium 10 mg/2 ml oplossing voor injectie bevat benzylalcohol (31,4 mg/2 ml), du natriumbenzoaat (95 mg/2 ml), benzoëzuur (5 mg/2 ml), ethanol (170,5 mg/2 ml) en propyleenglycol (828 mg/2 ml).

Benzylalcohol:

Niet gebruiken bij prematuren of pasgeborenen. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten ('gaspings'-syndroom). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend. Verhoogd risico door accumulatie in jonge kinderen. Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met lever- of nierinsufficiëntie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Natriumbenzoaat en benzoëzuur:

Natriumbenzoaat en benzoëzuur kunnen het risico op geelzucht bij pasgeborenen verhogen. Verergering van bilirubinemie door verplaatsing van bilirubine dankzij albumine kan het risico op icterus bij pasgeborenen verhogen, wat kan overgaan in kernicterus (ophoping van ongeconjugeerd bilirubine in het hersenweefsel).

Ethanol:

Eén ampul bevat 0,16 g ethanol, overeenkomend met ongeveer 4 ml bier of 2 ml wijn. Schadelijk voor personen met alcoholisme. Houd hier rekening mee bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, bij kinderen en bij hoogrisicogroepen zoals patiënten met een leverziekte of epilepsie. Voor de interactie van ethanol met andere substraten, zie rubriek 4.5.

Propyleenglycol:

Hoewel er voor propyleenglycol bij dieren of mensen geen ontwikkelings- en reproductietoxiciteit is aangetoond, kan het toch de foetus bereiken en is het waargenomen in de moedermelk. Als gevolg daarvan dient de toediening van propyleenglycol aan zwangere patiënten of patiënten die borstvoeding geven per geval te worden overwogen. Medisch toezicht is vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie of leverfunctiestoornissen, omdat verschillende bijwerkingen zijn gemeld die worden toegeschreven aan propyleenglycol, zoals nierdisfunctie (acute tubulaire necrose), acute nierinsufficiëntie en leverdisfunctie. Voor de interactie van propyleenglycol met andere substraten, zie rubriek 4.5.

Er mogen geen te kleine aders worden gekozen voor de injectie; meer bepaald intra-arteriële injecties of extravasatie dienen strikt te worden vermeden, aangezien veneuze trombose, flebitis, lokale irritatie, een zwelling of, minder vaak, vasculaire veranderingen kunnen optreden, vooral na een snelle i.v. injectie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Opiaten

Gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines (bijv. Valium) of geneesmiddelen die verwant zijn aan opiaten, verhoogt het risico op sedatie, onderdrukking van de ademhaling, coma en overlijden vanwege een additief onderdrukkend effect op het centrale zenuwstelsel. Voorbeelden zijn methadon en buprenorfine. De dosering en de duur van gelijktijdige toediening van sedativa en opiaten, dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Andere onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel

Er kan een versterking van de sedatie of respiratoire en cardiovasculaire onderdrukking optreden als diazepam of andere benzodiazepines worden toegediend samen met andere geneesmiddelen met onderdrukkende effecten op het centrale zenuwstelsel. Dit zijn alcohol, antidepressiva, antihistaminica, sedativa, antipsychotica, algemene anesthetica en andere hypnotica of sedativa.

Overige

Middelen tegen Parkinson

Levodopa gecombineerd met diazepam heeft in zeldzame gevallen een omkeerbaar verlies van de controle over de ziekte van Parkinson veroorzaakt. Dit kan worden veroorzaakt door een verlaging van het dopaminegehalte in het striatum.

Samenvatting van de productkenmerken

Anticonvulsiva

Gelijktijdige toediening van valproïnezuur met diazepam kan het risico op psychose verhogen.

Xanthines

Gelijktijdige inname van geneesmiddelen die xanthines bevatten (bijv. theofylline, aminofylline) kan leiden tot een vermindering van de sedatieve en anxiolytische effecten van diazepam, deels als gevolg van een blokkade van de adenosinereceptoren.

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van diazepam

Het metabolisme van de meeste benzodiazepines wordt hoofdzakelijk gemedieerd door het cytochroom P450-systeem, met name de iso-enzymen CYP2C19 en CYP3A4. Als gevolg daarvan kunnen bijwerkingen ook worden veroorzaakt door gebruik met geneesmiddelen die deze iso-enzymen remmen of induceren, of erdoor worden gemetaboliseerd. Dergelijke wijzigingen kunnen de effecten van diazepam versterken bij patiënten met een verhoogde gevoeligheid, bijv. vanwege hun leeftijd, een verminderde leverfunctie of een behandeling met andere geneesmiddelen die de oxidatie veranderen. Gekwalificeerde taken (bijv. een voertuig besturen) dienen niet te worden uitgevoerd.

Enzymremmers:

De volgende therapeutische klassen en geneesmiddelen kunnen een versterking en verlenging van de sedatie veroorzaken (zie ook de rubriek "Interacties met voedsel en alcohol").

Azoolderivaten

Azoolderivaten veroorzaken een verhoogde blootstelling aan diazepam (AUC-ratio diazepam : fluconazol 2,6; voriconazol 2,2) en een verlengde eliminatiehalfwaardetijd van diazepam (met fluconazol van 31 tot 73 uur; met voriconazol van 31 tot 61 uur). De invloed van antimycotica op de diazepamspiegels is pas 4 uur na de toediening en later waargenomen. Itraconazol heeft een matiger effect zonder klinisch significante interactie met diazepam, zoals bepaald door tests van psychomotorisch functioneren.

Serotonineheropnameremmers

Fluvoxamine verhoogde de blootstelling aan diazepam met 180%, verlengde de eliminatiehalfwaardetijd ervan met 51 tot 118 uur en verhoogde de blootstelling en de tijd tot *steady state* van de metaboliet desmethyl.

Voor floxetine is een matig effect op de AUC van diazepam aangetoond (toename van ongeveer 50%) en dat het geen invloed op de psychomotorische reactie had.

Gecombineerde hormonale anticonceptiva

Gecombineerde hormonale anticonceptiva lijken de klaring van diazepam te verminderen (met 67%) en de halfwaardetijd te verlengen (met 47%). Psychomotorische deficiëntie veroorzaakt door diazepam kan erger zijn in de periode van 7 dagen zonder pil dan in de periode waarin het anticonceptivum wel wordt ingenomen.

Protonpompremmers

Omeprazol toegediend in een dosis van 20 mg per dag vergrootte de AUC van diazepam met 40% en verlengde de halfwaardetijd met 36%; bij een dosis van 40 mg per dag vergrootte omeprazol de AUC van diazepam met 122% en verlengde het de halfwaardetijd met 130%. De eliminatie van desmethyl-diazepam werd ook verminderd. Dit effect werd waargenomen bij snelle metabolisierders van CYP2C19. Esomeprazol (maar niet lansoprazol of pantoprazol) kan het metabolisme van diazepam remmen in een mate die vergelijkbaar is met omeprazol.

Histamine-H2-receptorantagonisten

Cimetidine vermindert de klaring van diazepam en van desmethyl-diazepam met 40 tot 50%. Het effect resulteert in een hogere blootstelling en een langere eliminatiehalfwaardetijd van diazepam en de belangrijkste metaboliet ervan na enkelvoudige toediening en in hogere concentraties bij *steady state* na

Samenvatting van de productkenmerken

herhaalde toediening van diazepam. Een versterking van de sedatie kan worden waargenomen. Met de H2-antagonisten ranitidine en famotidine werd geen farmacokinetische interactie waargenomen.

Disulfiram

Disulfiram remt het metabolisme van diazepam (mediane afname van de klaring met 41%, toename van de halfwaardetijd met 37%) en waarschijnlijk het latere metabolisme van de actieve metabolieten van diazepam. Een versterking van de sedatieve effecten kan het gevolg zijn.

Isoniazide

Isoniazide verhoogt de gemiddelde blootstelling aan diazepam (AUC) en verlengt de halfwaardetijd (gemiddeld 33-35%), waarbij de grootste veranderingen worden waargenomen bij proefpersonen met een traag acetyleringsfenotype.

Diltiazem

Diltiazem, een substraat voor dezelfde CYP-iso-enzymen als diazepam en een remmer van CYP3A4, vergrootte de AUC (met ongeveer 25%) en verlengde de halfwaardetijd (met 43% bij snelle metabolisatoren van CYP2C19) van diazepam met weinig verschillen tussen de proefpersonen met verschillende CYP2C19-fenotypes. In aanwezigheid van diltiazem heeft de blootstelling aan desmethyldiazepam eveneens de neiging om te verhogen.

Idelalisib

De belangrijkste metaboliet van idelalisib is een krachtige remmer van CYP3A4 en verhoogt de serumconcentraties van diazepam; mogelijk dient een verlaging van de dosis te worden overwogen.

Psychostimulantia

Modafinil en armodafinil induceren CYP3A4 en remmen CYP2C19; ze kunnen de eliminatie van diazepam verlengen en overmatige sedatie veroorzaken.

Enzyminductoren:

De volgende therapeutische klassen en geneesmiddelen kunnen een verlaging van de plasmaconcentraties veroorzaken en als gevolg daarvan een afname van de werkzaamheid van diazepam; controleer een verlies van werkzaamheid:

Rifampicine

Rifampicine veroorzaakt een zeer sterke inductie van CYP3A4 en heeft eveneens een aanzienlijk versnellend effect op de route van CYP2C19. Wanneer het wordt gegeven in een dosis van 600 mg per dag gedurende 7 dagen, wordt de klaring van diazepam vermenigvuldigd met 4,3 en is de AUC 77% kleiner. Er werd eveneens een aanzienlijke vermindering van de blootstelling aan alle metabolieten van diazepam waargenomen. Verdubbeling van de dagelijkse dosis van rifampicine verhoogde het effect niet.

Carbamazepine

Carbamazepine is een bekende inductor van CYP3A4 en vermenigvuldigde de eliminatie van diazepam met 3 (toename van de klaring, afname van de halfwaardetijd), en verhoogde tegelijkertijd de concentraties van desmethyldiazepam.

Overige farmacokinetische interacties:

Antacida

Antacida kunnen de concentratie verlagen, maar verminderen de mate van absorptie van diazepam tabletten niet; dit kan afgezwakte effecten met zich meebrengen na een enkelvoudige dosis, maar beïnvloedt de concentraties bij *steady state* tijdens een behandeling met meerdere doses niet.

Metoclopramide

Na intraveneuze, maar niet na orale toediening, verhoogt metoclopramide de mate van absorptie van diazepam en verhoogt het de maximale concentratie die wordt bereikt na orale toediening.

Effecten van diazepam op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Samenvatting van de productkenmerken

Ketamine

De halfwaardetijd van ketamine wordt verlengd door diazepam als gevolg van remming van de N-demethylering van ketamine. In aanwezigheid van diazepam is een lagere concentratie van ketamine nodig om voldoende anesthesie te bereiken.

Fenytoïne

Behandeling met fenytoïne is gepaard gegaan met hogere concentraties en een toegenomen intoxicatie voor fenytoïne wanneer het wordt gecombineerd met diazepam. Toch hebben sommige auteurs geen enkele interactie gevonden, en geen verlaging van de plasmaconcentraties van fenytoïne, wanneer het gelijktijdig werd toegediend met diazepam. Nauwlettend toezicht is noodzakelijk.

Interacties met voedsel en alcohol

Pompelmoessap bevat krachtige remmers van CYP3A4. De blootstelling aan diazepam werd aanzienlijk verhoogd (AUC 3,2 keer, C_{max} 1,5 keer) en de tijd tot de maximale concentratie werd vertraagd wanneer diazepam met pompelmoessap in plaats van water werd toegediend.

Voedsel kan de concentratie verlagen, maar vermindert de mate van absorptie van diazepam tabletten niet; dit kan afgezwakte effecten met zich meebrengen na een enkelvoudige dosis, maar beïnvloedt de concentraties bij *steady state* tijdens een behandeling met meerdere doses niet.

Voor gelijktijdige consumptie van voedsel en dranken die xanthines bevatten (cafeïne, theobromine, theofylline), zie "Farmacodynamische interacties".

Alcohol dient te worden vermeden met diazepam, want het kan de sedatieve effecten versterken.

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten, kan accumulatie van ethanol veroorzaken en bijwerkingen teweegbrengen, vooral bij jonge kinderen met een zwak of onrijp metabool vermogen.

Gelijktijdige toediening met welk substraat dan ook voor alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, kan ernstige bijwerkingen veroorzaken bij pasgeborenen en kinderen jonger dan 5 jaar.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Studies bij dieren hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

De veiligheid van diazepam tijdens de zwangerschap bij de mens is niet aangetoond. Men vermoedt dat het gebruik van benzodiazepines tijdens het eerste trimester van de zwangerschap gepaard zou kunnen gaan met een verhoogd risico op aangeboren misvormingen. Een overzicht van de spontaan gerapporteerde ongewenste effecten wijst niet op een hogere incidentie dan wat men zou verwachten bij een niet-behandelde populatie. Benzodiazepines dienen te worden vermeden tijdens de zwangerschap, tenzij er geen veiliger alternatief is. Vooraleer Valium toe te dienen tijdens de zwangerschap - vooral tijdens het eerste trimester - dient men, zoals voor elk ander geneesmiddel, de risico's voor de foetus af te wegen tegen de verwachte therapeutische voordelen voor de moeder.

De continue toediening van benzodiazepines tijdens de zwangerschap kan hypotensie, ademhalingsinsufficiëntie en hypothermie bij de pasgeborene veroorzaken. Af en toe werden dervingssymptomen bij pasgeborenen gerapporteerd met deze klasse van geneesmiddelen.

Als Valium wordt gebruikt tijdens de arbeid en de bevalling, dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen aangezien een eenmalige hoge dosis bij de pasgeborene hartritme stoornissen, hypotonie, problemen bij het zuigen, hypothermie en matige ademhalingsdepressie kan veroorzaken.

Men dient eraan te herinneren dat het enzymstelsel dat het geneesmiddel afbreekt, bij pasgeborenen nog niet volledig ontwikkeld is (vooral bij prematuren).

Voor meer informatie over propyleenglycol, zie rubriek 4.4 "Propyleenglycol".

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Samenvatting van de productkenmerken

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen te worden geadviseerd tijdens de behandeling niet zwanger te worden. Tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 week na afloop van de behandeling dienen geschikte anticonceptiemethoden te worden toegepast. De behandeling mag bij de zwangere vrouw alleen worden voortgezet indien het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het risico voor de foetus.

Borstvoeding

Aangezien diazepam overgaat in de moedermelk, mag Valium niet worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven.

Zie ook rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik" voor wat betreft de overige bestanddelen van Valium 10 mg/2 ml oplossing voor injectie.

Vruchtbaarheid

Dierstudies bij hoge doses hebben een afname in het aantal zwangerschappen en het aantal overlevende nakomelingen bij de rat aangetoond (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens voor de mens beschikbaar.

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

Valium heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sedatie, amnesie, concentratiestoornissen en aantasting van de spierfunctie kunnen een ongunstige invloed uitoefenen op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Zolang de waakzaamheid van de patiënt is verminderd, moet worden vermeden om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Indien iemand te weinig heeft geslapen of alcohol of andere onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel heeft gebruikt, kan de kans op een verminderde waakzaamheid groter zijn (zie rubriek 4.5).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde ongewenste effecten zijn vermoeidheid, slaperigheid en spierzwakte. Ze zijn gewoonlijk gerelateerd aan de dosering. Deze verschijnselen treden vooral op bij het begin van de behandeling en verdwijnen bij voortzetting ervan.

De volgende tabel is gebaseerd op de postmarketingervaring.

De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak $\geq 1/10$

Vaak $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Soms $\geq 1/1000$ à $< 1/100$

Zelden $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$

Zeer zelden $< 1/10000$

Niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
<i>Bloedaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	bloeddyscrasie, agranulocytose
<i>Psychische stoornissen^a</i>	
Frequentie niet bekend	verwarde toestand, emotionele stoornissen en stemmingsstoornissen, depressie, verandering van het libido. Paradoxe reacties ^a zoals psychomotorische instabiliteit, agitatie, prikkelbaarheid, desoriëntatie, agressiviteit, zenuwachtigheid, vijandigheid, angst, delirium, woedeaanvallen, nachtmerries, abnormale dromen, hallucinaties, psychotische verschijnselen, hyperactiviteit, ongepast gedrag of andere

Samenvatting van de productkenmerken

	gedragsstoornissen
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	ataxie, dysartrie, spraakstoornissen, hoofdpijn, beven, duizeligheid, verminderde waakzaamheid, anterograde amnesie ^b , somnolentie ^c
<i>Oogaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	diplopie, visusstoornissen
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	vertigo
<i>Hartaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	hartinsufficiëntie met inbegrip van hartstilstand ^d , hartritmestoornis
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	hypotensie, circulatoire depressie
<i>Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	onderdrukte ademhaling y met inbegrip van respiratoire insufficiëntie ^d
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	nausea, droge mond, hypersalivatie, constipatie, en andere maagdarmstoornissen
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	geelzucht
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	huidreacties
<i>Bot-, skeletspierstelsel-, en bindweefselaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	spierzwakte ^c
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	urineretentie, incontinentie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Frequentie niet bekend	vermoeidheid ^c , veneuze trombose ^e , flebitis ^e , injectieplaatsirritatie ^e , lokale zwelling ^f
<i>Onderzoeken</i>	
Frequentie niet bekend	bloed transaminasen verhoogd, alkalische fosfatase in het bloed verhoogd
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	
Frequentie niet bekend	vallen, breuken ^g

- Als deze reacties optreden, dient het gebruik van het geneesmiddel te worden stopgezet. Kinderen en bejaarden lopen een hoger risico op dergelijke reacties.
- Er kan een anterograde amnesie optreden bij gebruik van benzodiazepines in therapeutische doseringen; het risico neemt toe bij hogere doseringen. Het optreden van amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag.
- Deze reacties zijn gewoonlijk gerelateerd aan de dosering. Deze verschijnselen treden vooral op bij het begin van de behandeling en verdwijnen bij voortzetting ervan.
- Kan optreden als Valium rectaal wordt toegediend.
- Oplossing voor injectie alleen
- Afwijkingen van de bloedvaten kunnen optreden, vooral na snelle i.v. injectie. Voor een IV injectie mag men geen te kleine aders gebruiken; intra-arteriële injectie of extravasatie dienen absoluut te worden vermeden.
- Het risico is verhoogd bij ouderen en bij patiënten die gelijktijdig sedativa gebruiken (inclusief alcoholische dranken).

Samenvatting van de productkenmerken

Lokale pijn kan gevoeld worden tijdens de IM-injectie, soms vergezeld van erytheem op de injectieplaats. Gevoeligheid is relatief gebruikelijk.

Chronisch gebruik (zelfs in therapeutische doses) kan leiden tot de ontwikkeling van fysieke afhankelijkheid: stoppen met de behandeling kan resulteren in onthoudings- of rebound-verschijnselen, waaronder slapeloosheid-rebound, stemmingswisselingen, angst en nervositeit (zie rubriek " Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik "). Een psychische verslaving kan voorkomen. Bij drugsverslaafden is misbruik van benzodiazepines gemeld.

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 nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Pour le Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Symptomen

Benzodiazepines veroorzaken doorgaans slaperigheid, ataxie, dysartrie en nystagmus. Een overdosering van Valium is zelden levensbedreigend als alleen genomen, maar kan areflexie, apneu, hypotensie, cardiorespiratoire depressie en coma veroorzaken. Als er een coma optreedt, duurt dat gewoonlijk enkele uren, maar het kan langer duren en cyclisch zijn, vooral bij oudere mensen. De ademhalingsonderdrukkende effecten van benzodiazepines zijn ernstiger bij patiënten met een ademhalingsziekte.

Benzodiazepines verhogen de effecten van andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals alcohol.

Behandeling

Volg de vitale tekenen van de patiënt en neem ondersteunende maatregelen volgens de klinische toestand van de patiënt. De patiënten kunnen met name een symptomatische behandeling nodig hebben voor de cardiorespiratoire effecten of de effecten op het centrale zenuwstelsel.

Verdere absorptie moet worden verhinderd door gebruik te maken van een geschikte methode, bijvoorbeeld toediening van actieve kool binnen 1-2 uur. Als er actieve kool wordt gebruikt, moeten de luchtwegen worden beschermd bij slaperige patiënten. Bij een mengingestie kan een maagspoeling worden overwogen, maar dat is geen routinemaatregel.

Als de depressie van het centrale zenuwstelsel ernstig is, moet het gebruik van flumazenil, een benzodiazepineantagonist, worden overwogen. Dat mag alleen worden toegediend onder nauwgezette bewaking. Het heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer 1 uur). Daarom moeten patiënten onder flumazenil worden gevolgd nadat de effecten ervan verdwenen zijn. Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van flumazenil in aanwezigheid van geneesmiddelen die de epilepsiedrempel verlagen (bv. tricyclische antidepressiva). Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van flumazenil (Anexate®) voor meer informatie over het correcte gebruik van dat geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: benzodiazepines, ATC-code: N05BA01

Werkingsmechanisme

Benzodiazepines veroorzaken een verandering in de conformatie van de GABA-A-receptor. Die verandering veroorzaakt op haar beurt een verandering van de conformatie in het chloorkanaal van de GABA-A-receptor die de cel hyperpolariseert en het remmende effect van GABA op het hele centrale zenuwstelsel verklaart.

Farmacodynamische effecten

Diazepam behoort tot de groep van benzodiazepines die anxiolytische, sedatieve, myorelaxerende, anticonvulsieve en amnestische effecten uitoefenen. De werking wordt versterkt door de generatie van actieve metabolieten (voornamelijk desmethyldiazepam).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt diazepam snel en volledig uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd en wordt de piekplasmaconcentratie na 30 tot 90 minuten bereikt.

Na i.m. injectie zijn de uitgebreidheid en de mate van absorptie variabel en afhankelijk van de plaats en de diepte van de injectie. De absorptie kan na intramusculaire toediening onregelmatig zijn en er kunnen lagere piekplasmaconcentraties worden verkregen dan bij orale toediening.

Na dagelijkse toediening bereikt de concentratie van diazepam de *steady state* binnen ongeveer 7 dagen; het duurt ongeveer twee keer zo lang voordat de concentraties van desmethyldiazepam de *steady state* bereiken. De gemiddelde concentraties diazepam bij *steady state* na toediening eenmaal daags zijn ongeveer twee keer hoger dan de maximale concentratie van het geneesmiddel na de eerste dosis.

Diazepam en desmethyldiazepam accumuleren bij herhaalde doses en het relatieve aandeel desmethyldiazepam in het lichaam neemt bij langdurig gebruik toe. Er is geen eenvoudige correlatie gevonden tussen de plasmaconcentraties van diazepam of de metabolieten ervan en hun therapeutische effect.

Tijdens de behandeling kan de eliminatiehalfwaardetijd van diazepam toenemen met 50% als gevolg van een afname van de klaring door de lever. De meldingen over de evolutie van de plasmaspiegels tijdens de behandeling op lange termijn spreken elkaar tegen. Tijdens langdurige behandeling is een sterke afname van de concentratie diazepam waargenomen, mogelijk als gevolg van metabole auto-inductie, maar in andere onderzoeken waren de plasmaconcentraties van diazepam en de metaboliet desmethyl onafhankelijk van de behandelingsduur.

Distributie

Diazepam wordt uitgebreid gedistribueerd in de weefsels, ondanks een hoge mate van binding aan plasma-eiwitten (98-99%), voornamelijk van albumine en in mindere mate van α 1-zuur glycoproteïne.

Diazepam en de metabolieten ervan passeren de bloed-hersenbarrière en de placentabarrière en zijn eveneens aanwezig in de moedermelk in concentraties die 10 maal lager zijn dan de plasmaconcentraties bij de moeder. Het distributievolume bij *steady state* bedraagt 0,88-1,1 l/kg. De distributiefhalfwaardetijd wordt in maximaal 3 uur bereikt.

De binding aan eiwitten en het distributievolume van desmethyldiazepam zijn vergelijkbaar met die van diazepam.

Diazepam wordt zeer snel geabsorbeerd door hersenweefsel en heeft een zeer snelle stabilisering.

Biotransformatie

Diazepam wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd tot farmacologisch actieve metabolieten zoals desmethyldiazepam, een route die 50 tot 60% van de totale klaring van diazepam vertegenwoordigt; 3-hydroxylering (27% van de totale klaring van diazepam) is traag, en brengt slechts lage plasmaspiegels van de oxidatieproducten, temazepam en oxazepam teweeg. Oxazepam en temazepam zijn nog geconjugeerd aan glucuronidezuur.

De oxidatie van diazepam wordt gemedieerd door iso-enzymen van cytochroom P450; de vorming van desmethyldiazepam voornamelijk door CYP2C19 en CYP3A en 3-hydroxy-diazepam (temazepam) en oxazepam door CYP3A. Aangezien CYP2C19 polymorf is, kunnen er snelle metaboliseerders (SM's) en trage metaboliseerders (TM's) van diazepam worden onderscheiden. Na een enkelvoudige orale dosis is voor de TM's een duidelijk lagere klaring (12 vs. 26 ml/min) en een langere eliminatiehalfwaardetijd (88

Samenvatting van de productkenmerken

vs. 41 uur) van diazepam aangetoond dan voor de SM's. Bovendien hebben de TM's een lagere klaring, een grotere AUC en een langere eliminatiehalfwaardetijd van desmethyldiazepam. Bij dit polymorfisme lijken interetnische verschillen te bestaan.

Eliminatie

De eliminatiecurve van diazepam vertoont twee fasen: een initiële snelle en belangrijke distributiefase, gevolgd door een langdurige terminale eliminatiefase. De typische eliminatiehalfwaardewaarden bedragen 24 tot 48 uur voor diazepam en 100 uur voor de actieve metaboliet desmethyldiazepam.

De klaring van diazepam bedraagt 20-30 ml/min.

Alleen kleine hoeveelheden van onveranderde diazepam worden geëlimineerd, wat erop wijst dat het geneesmiddel vrijwel volledig wordt gemetaboliseerd alvorens het lichaam te verlaten; oxazepam-glucuronide is het medicamenteuze hoofdproduct in de urine.

Farmacokinetiek in bijzondere klinische situaties

Geriatrische patiënten

De ongebonden fractie diazepam is positief gecorreleerd met de leeftijd en was groter bij ouderen dan bij jonge proefpersonen. De leeftijd vermindert het vermogen van de lever voor de N-demethylering en 3-hydroxylering van diazepam. De klaring van het ongebonden geneesmiddel neemt af met de leeftijd en dit is verantwoordelijk voor de waargenomen verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd van 2 tot 4 keer bij ouderen, waarbij bij mannen een groter effect wordt waargenomen dan bij vrouwen. Als gevolg daarvan is de mate van accumulatie van farmacologisch actief ongebonden diazepam bij ouderen met meerdere doses groter dan bij jongere volwassenen.

De eliminatie van desmethyldiazepam geschiedt bij oudere mannen trager dan bij vrouwen.

Leverinsufficiëntie

De beschikbaarheid van diazepam en desmethyldiazepam wordt gewijzigd door een leverziekte. Bij acute virale hepatitis is de halfwaardetijd van diazepam ongeveer 2 maal korter, maar keert deze tijdens het herstel langzaam terug naar de normale waarde. Een meer uitgesproken verlenging (2 tot 5 maal) van de eliminatiehalfwaardetijd wordt waargenomen bij patiënten met alcoholische cirrose. Deze veranderingen zijn voornamelijk toe te schrijven aan een verandering van het levermetabolisme; de gewijzigde distributie vanwege de veranderingen op het niveau van de binding aan eiwitten kan hieraan bijdragen. De afname van de klaring van diazepam en desmethyldiazepam leidt bij langdurige toediening tot meer accumulatie. Dit gaat gepaard met versterkte sedatie.

Nierinsufficiëntie

Bij chronische nierinsufficiëntie was de eliminatie van diazepam, zoals aangegeven door de klaring van ongebonden geneesmiddel, vergelijkbaar met die van gezonde vrijwilligers; de concentraties bij *steady state* van farmacologisch relevant ongebonden diazepam, toegediend in een gemiddelde dagelijkse dosis zullen bij patiënten met nierinsufficiëntie en gezonde mensen dus niet verschillend zijn. Als gevolg van de evolutie van de binding aan plasma-eiwitten en de weefsel distributie van diazepam, was de eliminatiehalfwaardetijd bij een nierziekte (gemiddelde \pm SE) 92 ± 23 uur korter in de controlegroep naar 37 ± 7 uur bij de proefpersonen met nierinsufficiëntie.

Zwangerschap

Diazepam en desmethyldiazepam passeren de placentabarière gemakkelijk. De foetus kan ook N-demethylering van diazepam uitvoeren. Langdurige behandeling leidt tot accumulatie van de twee verbindingen bij de foetus, met hoge concentraties in het hart, de longen en de hersenen van de foetus.

De binding van diazepam aan plasma-eiwitten neemt tijdens de zwangerschap af, voornamelijk in het laatste trimester, gedeeltelijk als gevolg van de daling in de albumineconcentratie in het serum. Na een acute toediening kan een versterking van de farmacologische effecten het gevolg zijn (zie rubriek 4.6).

Pediatrische patiënten

In het verloop van de eerste levensdag zijn de vrije fracties van diazepam en desmethyldiazepam sterk toegenomen tot het dubbele van de waarden bij de geboorte en zijn ze vervolgens langzaam afgenomen om op de leeftijd van één week dichtbij de waarden van de controlegroep te komen. Deze veranderingen lopen parallel met die van de concentraties vrije vetzuren.

Pasgeborenen en premature zuigelingen metaboliseren diazepam langzamer dan oudere kinderen en volwassenen, wat leidt tot een langere halfwaardetijd (zeer uitgesproken bij premature pasgeborenen), tenzij

Samenvatting van de productkenmerken

er vóór of onmiddellijk na de geboorte een blootstelling aan inducerende middelen was. Het vermogen van de pasgeborenen om metabole processen uit te voeren die bij de biotransformatie van diazepam betrokken zijn, waaronder hydroxylering, demethylering en glucurono-conjugatie, blijft vóór de leeftijd van 5 maanden beperkt; na deze periode ontwikkelen de leverenzymen zich of is het vermogen zelfs groter dan bij volwassenen.

Diazepam en de metaboliëten ervan worden uitgescheiden in de moedermelk. De concentraties diazepam in de melk zijn slechts 10% van die in het bloed bij de moeder. Genormaliseerd voor het gewicht komt ongeveer 5% van de dosis van de moeder bij de baby terecht. Na meerdere toedieningen van meer dan 10 mg per dag kunnen de overgedragen hoeveelheden voldoende groot zijn om effecten bij de baby te vertonen (zie rubriek 4.6).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens, afkomstig van gebruikelijke studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxicologie bij herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogenese, duiden niet op een specifiek risico voor de mens.

Vruchtbaarheid

In reproductiestudies bij de rat werd een afname in het aantal zwangerschappen en een daling in het aantal overlevende nakomelingen aangetoond na toediening van diazepam, dit zowel vóór als tijdens de paring, tijdens de dracht en tijdens de zoogtijd.

Teratogenese

Blootstelling aan diazepam in de eerste drie maanden verhoogde het risico van een gespleten lip en een gespleten verhemelte bij muizen, hoewel dit niet werd gezien bij ratten en konijnen. Afwijkingen van het centraal zenuwstelsel en een permanente beperking van het nageslacht werden waargenomen bij de rat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Valium 10 mg/2 ml oplossing voor injectie: natriumbenzoaat, benzoëzuur, propyleenglycol, ethanol 96%, benzylalkohol, water voor injecties

Valium 5 mg tabletten: lactose monohydraat, maïszetmeel, geel ijzeroxide (E 172), magnesiumstearaat

Valium 10 mg tabletten: lactose monohydraat, maïszetmeel, indigokarmijn aluminiumpigment (E 132), magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Valium dient steeds afzonderlijk te worden ingespoten. In menginjecties bereid volgens de gebruikelijke methode, is Valium onverenigbaar met de waterige oplossingen van andere geneesmiddelen (neerslag van de actieve stof).

Gebruik van PVC bevattend infusiemateriaal

Het gebruik van PVC bevattend infusiemateriaal kan een vermindering in diazepam concentraties als resultaat hebben (zie rubriek 4.2)

6.3 Houdbaarheid

Tabletten: 5 jaar

Ampullen: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Samenvatting van de productkenmerken

Ampullen in de oorspronkelijke buitenverpakking bewaren.
Tabletten bewaren bij kamertemperatuur (15 – 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

	Individuele- verpakkingen	Kliniek- verpakkingen
Oplossing voor injectie in ampullen van kleurloos glas (trage IV injectie, infusie, IM of intrarectale)	5 en 6	50
Gleuftabletten met 5 mg in alu/PVC blisterverpakking	30, 60	100
Gleuftabletten met 10 mg in alu/PVC blisterverpakking	30, 60	100

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S,
Danemark

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Valium 10 mg/2 ml oplossing voor injectie:

BE: BE054871

LU: 2006058554

1 x 5 amp. 2 ml: nationaal nummer: 0802995

1 x 6 amp. 2 ml: nationaal nummer: 0124655

1 x 50 amp. 2 ml: nationaal nummer: 0124669

Valium 5 mg tabletten:

BE: BE209203

LU: 2006058555

1 x 30 tabletten: nationaal nummer: 0246031

1 x 60 tabletten: nationaal nummer: 0951897

1 x 100 tabletten: nationaal nummer: 0124624

Valium 10 mg tabletten:

BE: BE054546

LU: 2006058556

1 x 30 tabletten: nationaal nummer: 0246045

1 x 60 tabletten: nationaal nummer: 0951902

1 x 100 tabletten: nationaal nummer: 0124574

Samenvatting van de productkenmerken

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Valium 10 mg/2 ml oplossing voor injectie: 2006058554

Valium 5 mg tabletten: 2006058555

Valium 10 mg tabletten: 2006058556

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Maart 2024.

Goedkeuringsdatum: 03/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: <http://www.fagg-afmps.be/nl/>