

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diazepam Eurogenerics 5 mg tabletten
Diazepam Eurogenerics 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg diazepam.
Elke tablet bevat 10 mg diazepam.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 156,85 mg lactose.
Elke tablet bevat 152,10 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten met een diameter van 8,0 mm en met '5' aan de ene kant en een breukstreep aan de andere kant.
Witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten met een diameter van 8,0 mm en met '10' aan de ene kant en een breukstreep aan de andere kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

- Symptomatische behandeling van angst
Benzodiazepinen zijn alleen geïndiceerd als de aandoening ernstig of invaliderend is of uitgesproken leed bij de persoon veroorzaakt.
- Symptomatische behandeling van alcoholontweningsverschijnselen

Volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar

- Symptomatische behandeling van skeletspierspasmen (ontsteking van spieren of gewrichten, trauma), waaronder spasticiteit veroorzaakt door aandoeningen van het bovenste motorische neuron (zoals cerebrale parese, paraplegie, athetose en 'stiff-person'-syndroom)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis dient aan elke aandoening afzonderlijk te worden aangepast. De behandeling dient te worden gestart met de laagste effectieve dosis die dan geleidelijk moet worden verhoogd tot een optimaal effect wordt verkregen.

Volwassenen

Angst

- Gebruikelijke dosering: 2 mg tot 5 mg diazepam twee- tot driemaal per dag.
- Maximumdosis: In ernstige gevallen mag de dosis geleidelijk worden verhoogd tot 30 mg diazepam per dag, verdeeld over 2 tot 4 doses. De dosis dient individueel te worden aangepast.
- De laagste dosis waarmee de symptomen onder controle kan worden gehouden, dient te worden gebruikt.
- De behandeling met de volledige dosis mag niet langer dan 4 weken worden voortgezet.
- Langdurig chronisch gebruik wordt niet aanbevolen.
- De behandeling dient steeds geleidelijk te worden afgebouwd. Bij patiënten die gedurende lange tijd benzodiazepinen hebben ingenomen, kan een langere periode nodig zijn waarin de dosis wordt afgebouwd.

Controle van spierspasmen

- Spierspasmen: Tot 15 mg diazepam per dag, verdeeld over 2 tot 4 doses.
- Behandeling van spasticiteit van de bovenste motorische neuron (zoals cerebrale parese) in bepaalde gevallen: Indien nodig kan de dosis opwaarts worden getitreerd tot een maximum van 60 mg diazepam per dag, verdeeld over 3 tot 4 doses.

Alcoholontweningsverschijnselen

- 5 mg tot 20 mg diazepam, indien nodig eenmaal te herhalen binnen 2 tot 4 uur, of 10 mg diazepam drie- tot viermaal op de eerste dag. Na de eerste dag wordt de dosis gewoonlijk verlaagd tot drie- tot viermaal 5 mg diazepam per dag, indien nodig.
- In ernstige gevallen kan een methode voor het opladen van de dosis worden gebruikt met een eerste toediening van 10 mg diazepam per uur totdat de patiënt enigszins gesedeerd en asymptomatisch is, gewoonlijk tot 50-80 mg. De behandeling moet plaatsvinden in een ziekenhuis en de patiënt moet op adequate wijze worden bewaakt.

Bijzondere populaties:

Personen uit de volgende patiëntengroepen dienen aan het begin van de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd. Controle tijdens de behandeling is essentieel om de dosis en/of toedieningsfrequentie te verlagen om overdosering door accumulatie te voorkomen, zoals bij kinderen en adolescenten, oudere patiënten en patiënten met een verminderde leverfunctie.

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 6 jaar en adolescenten

De toediening bij kinderen ouder dan 6 jaar en adolescenten mag enkel om dwingende medische redenen gebeuren. Bij kinderen kan de halfwaardetijd verlengd zijn. Het dosisniveau moet worden verlaagd en individuele aanpassingen moeten worden uitgevoerd.

- Gebruikelijke dosering: 0,1-0,3 mg/kg lichaamsgewicht per dag, verdeeld over twee tot vier doses. De behandeling dient te worden gestart met de laagst mogelijke dosis en deze dient zo nodig geleidelijk te worden verhoogd als dit wordt verdragen.

Kinderen jonger dan 6 jaar

Diazepam Eurogenerics wordt afgeraden voor kinderen jonger dan 6 jaar wegens mogelijke problemen met slikken. Voor jongere kinderen zijn mogelijk meer geschikte farmaceutische vormen beschikbaar.

Mocht toediening aan kinderen jonger dan 6 jaar echter worden overwogen, dan mag dit enkel gebeuren volgens de beslissing en onder streng medisch toezicht van een specialist (pediater, neuroloog, psychiater, anesthesist en specialist intensieve zorgen), die de dosis zal bepalen.

Ouderen

De behandeling dient te worden gestart met de laagst mogelijke dosis (2 tot 2,5 mg, een- of tweemaal per dag) en deze dient zo nodig geleidelijk te worden verhoogd als dit wordt verdragen.

Deze patiënten dienen bij het begin van de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd om de dosis en/of toedieningsfrequentie te verlagen om overdosering door accumulatie te voorkomen.

Verminderde nierfunctie

Er is doorgaans geen dosisaanpassing nodig. Toch is voorzichtigheid geboden bij het behandelen van patiënten met een verminderde nierfunctie met diazepam.

Benzodiazepinen met actieve metabolieten zoals diazepam dienen te worden vermeden bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie.

Verminderde leverfunctie

Deze patiënten dienen een lagere dosis te krijgen en bij het begin van de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd om de dosis en/of toedieningsfrequentie te minimaliseren om overdosering door accumulatie te voorkomen.

Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie mogen niet worden behandeld met diazepam vanwege het risico op leverencefalopathie (zie rubriek 4.3).

Patiënten met overgewicht

In verschillende studies is aangetoond dat de farmacokinetiek bij patiënten met overgewicht anders is dan bij patiënten met een normaal gewicht. Bij patiënten met overgewicht is een aanzienlijk langere behandelingstijd nodig dan bij patiënten met een normaal gewicht voordat het maximale effect van het geneesmiddel optreedt bij langdurige behandeling. Op dezelfde manier kunnen het therapeutisch effect en bijwerkingen, waaronder ontwenningverschijnselen, langere tijd aanhouden na het stopzetten van een langduriger behandeling van patiënten met overgewicht (zie rubriek 5.2).

Behandelingsduur

De behandelingsduur voor angst dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.4). De patiënt dient regelmatig opnieuw te worden geëvalueerd om te zien of het noodzakelijk is de behandeling voort te zetten, vooral als de patiënt geen symptomen vertoont. Over het algemeen mag de behandeling niet langer duren dan 8 tot 12 weken, de periode van geleidelijk afbouwen inbegrepen.

In bepaalde gevallen kan verlenging noodzakelijk zijn tot na het verstrijken van de maximale behandelingsperiode; een dergelijke verlenging mag niet plaatsvinden zonder herevaluatie van de status van de patiënt met speciale expertise.

De effectiviteit van langdurige behandeling (> 6 maanden) werd niet onderzocht in systematische klinische studies.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Dit geneesmiddel dient gewoonlijk in de namiddag of avond te worden ingenomen.

Afbouwen

De behandeling dient steeds geleidelijk te worden afgebouwd. Bij patiënten die gedurende lange tijd benzodiazepinen hebben ingenomen, kan een langere periode nodig zijn waarin de dosis wordt afgebouwd.

4.3 Contra-indicaties

Diazepam is gecontra-indiceerd voor patiënten met:

- overgevoeligheid voor diazepam of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- myasthenia gravis
- ernstige respiratoire insufficiëntie
- slaapapneusyndroom
- ernstige leverinsufficiëntie (gevaar voor encefalopathie)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Benzodiazepinen mogen niet alleen worden gebruikt ter behandeling van depressie of angst die in verband wordt gebracht met depressie (bij dergelijke patiënten kan dit suïcide in de hand werken).

Amnesie

Anterograde amnesie kan voorkomen (zie ook rubriek 4.8), zelfs wanneer benzodiazepinen binnen het normale dosisbereik worden gebruikt, hoewel dit vooral bij hoge dosisniveaus wordt waargenomen. Amnestische effecten kunnen in verband worden gebracht met ongepast gedrag.

Duur van de behandeling

De behandelingsduur voor angst dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2) en mag niet langer duren dan 8 tot 12 weken, de periode van geleidelijk afbouwen inbegrepen. Verlenging tot na de genoemde perioden mag niet plaatsvinden zonder de situatie eerst opnieuw te beoordelen.

Het kan nuttig zijn om de patiënt aan het begin van de behandeling te vertellen dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en hem nauwkeurig uit te leggen hoe de dosis geleidelijk zal worden verlaagd. Het is bovendien belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van de mogelijkheid van rebound-verschijnselen, zodat de angst voor het eventueel optreden van dergelijke symptomen bij het beëindigen van de behandeling zoveel mogelijk wordt beperkt. Bij gebruik van benzodiazepinen met een lange werkingsduur is het belangrijk ervoor te waarschuwen dat deze niet mogen worden vervangen door een benzodiazepine met een korte werkingsduur omdat dan ontweningsverschijnselen kunnen optreden.

Psychiatrische en 'paradoxe' reacties

Er is melding gemaakt van paradoxale reacties (zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, waandenkbeelden, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag of andere gedragsstoornissen) op het gebruik van benzodiazepinen. Dergelijke reacties kunnen vaker voorkomen bij de behandeling van kinderen en oudere patiënten. Indien deze reacties voorkomen dient de behandeling te worden gestaakt.

Gelijktijdig gebruik van alcohol/middelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) onderdrukken

Gelijktijdig gebruik van diazepam met alcohol en/of middelen die het CZS onderdrukken dient te worden vermeden. Door een dergelijk gelijktijdig gebruik kunnen de klinische effecten van diazepam groter zijn en mogelijk zelfs leiden tot ernstige sedatie, klinisch relevante respiratoire en/of cardiovasculaire depressie (zie rubrieken 4.5 en 4.9).

Medische voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik

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

Diazepam moet worden vermeden bij patiënten met afhankelijkheid van stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, waaronder alcohol. Een uitzondering daarop is de behandeling van acute ontweningsreacties.

Controle tijdens de behandeling is essentieel om de dosis en/of toedieningsfrequentie te verlagen om overdosering door accumulatie te voorkomen.

Bij gebruik van benzodiazepinen met een lange werkingsduur is het belangrijk ervoor te waarschuwen dat deze niet mogen worden vervangen door een benzodiazepine met een korte werkingsduur omdat dan ontwenningverschijnselen kunnen optreden.

Risico van gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van diazepam en opioïden kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals diazepam met opioïden worden gereserveerd voor patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als wordt besloten om diazepam gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene dosisaanbevelingen in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwlettend worden opgevolgd voor tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners (indien van toepassing) te informeren zodat ze op de hoogte zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Tolerantie

Enig verlies van de werkzaamheid van de hypnotische effecten van benzodiazepinen kan optreden na herhaald gebruik gedurende een paar weken.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en effectiviteit van diazepam bij pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden zijn niet vastgesteld. Diazepam dient bij kinderen met de hoogste voorzichtigheid te worden gebruikt en enkel als er geen therapeutische alternatieven bestaan.

Kinderen vertonen een verhoogde gevoeligheid voor de effecten van benzodiazepinen op het centrale 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.

Specifieke patiëntengroepen

Een lagere dosis wordt ook aanbevolen voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie gezien het risico op respiratoire depressie.

Bij ouderen en verzwakte patiënten dient een lagere dosis te worden gebruikt (zie rubriek 4.2). In geval van leverinsufficiëntie dient de dosis te worden verminderd. Tijdens een langdurige behandeling wordt aanbevolen de bloedformule en de leverfunctie te controleren.

Plots stopzetten van de behandeling met diazepam bij patiënten met epilepsie kan resulteren in status epilepticus.

Diazepam dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van hart- of respiratoire insufficiëntie.

Afhankelijkheid

Behandeling met benzodiazepinen kan leiden tot mentale of fysieke afhankelijkheid (zie rubriek 4.8). Het risico hierop neemt toe met de dosis en de duur van de behandeling en is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik of bij patiënten met uitgesproken persoonlijkheidsstoornissen.

Ontwenning

Wanneer een patiënt eenmaal fysieke afhankelijkheid heeft ontwikkeld, zal abrupte stopzetting van de behandeling gepaard gaan met ontwenningverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, zenuwachtigheid, rusteloosheid, verwardheid en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties en epileptische aanvallen.

Rebound-angst

Bij stopzetting van de behandeling kan een voorbijgaand syndroom optreden waarbij de symptomen die hebben geleid tot de behandeling met benzodiazepinen, weer intenser optreden. Dat kan gepaard gaan met andere reacties, zoals stemmingsveranderingen, angst of slaapstoornissen en rusteloosheid. Aangezien het risico op ontwenning-/reboundverschijnselen groter is als de behandeling plots wordt stopgezet, wordt het aanbevolen de dosis geleidelijk te verminderen.

Hulpstoffen

Diazepam Eurogenerics bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Als diazepam met andere centraal werkende middelen wordt gebruikt, dan moet zorgvuldig rekening worden gehouden met de farmacologie van de gebruikte middelen, vooral bij stoffen die de werking van diazepam kunnen versterken of die door diazepam kunnen worden versterkt, zoals neuroleptica, anxiolytica/sedativa, hypnotica, antidepressiva, anti-epileptica, sedatieve antihistaminica, antipsychotica, anesthetica voor algehele narcose en narcotische analgetica. Dit gelijktijdig gebruik kan de sedatieve effecten versterken en onderdrukking van de respiratoire en cardiovasculaire functies veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Alcohol

Tijdens de behandeling met diazepam mag geen alcohol worden gebruikt vanwege de additieve CZS-inhibitie en versterkte sedatie (zie rubriek 4.4).

Combinatie met middelen die het CZS onderdrukken

Buprenorfine

De combinatie van buprenorfine met benzodiazepinen kan leiden tot de dood ten gevolge van respiratoire depressie en dient te worden vermeden in geval van misbruik. Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, overweeg dan om de dosis van één of beide middelen te verlagen.

Opioïden

Gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals diazepam met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden door het additief CZS-onderdrukkend effect. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Clozapine

Mechanisme: farmacodynamische synergie.

Effect: ernstige hypotensie, respiratoire depressie, bewusteloosheid en potentieel fatale ademstilstand en/of hartstilstand. Gelijktijdig gebruik wordt daarom afgeraden en dient te worden vermeden.

Narcotische analgetica

Gelijktijdig gebruik van narcotische analgetica kan de euforige effecten versterken, wat psychische afhankelijkheid in de hand kan werken.

Fenobarbital

Mechanisme: additieve CZS-inhibitie.

Effect: verhoogd risico op sedatie en respiratoire depressie.

Andere centraal werkende geneesmiddelen zoals opiumalkaloïden en derivaten als hoestonderdrukkende middelen, barbituraten, baclofen, thalidomide, pizotifeen en centraal

werkende antihypertensiva kunnen de werking van diazepam versterken of kunnen door diazepam worden versterkt.

Speciale aandacht bij gelijktijdig gebruik

Spijrelaxantia (suxamethonium, tubocurarine)

Mechanisme: mogelijk farmacodynamisch antagonisme.

Effect: gewijzigde intensiteit van neuromusculaire blokkade.

Theofylline

Mechanisme: een voorgesteld mechanisme is competitieve binding van theofylline aan adenosinereceptoren in de hersenen.

Effect: tegenwerking van de farmacodynamische effecten van diazepam, bijvoorbeeld vermindering van sedatie en psychomotorische effecten.

Farmacokinetische interacties

Diazepam wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot de farmacologisch actieve metabolieten N-desmethyldiazepam, 3-hydroxydiazepam (temazepam) en oxazepam. Het oxidatieve metabolisme van diazepam wordt tot stand gebracht door de iso-enzymen CYP2C19 en CYP3A. De resultaten van *in-vivostudies* bij vrijwilligers hebben de *in-vitro*-observaties bevestigd.

Oxazepam en temazepam worden verder geconjugeerd tot glucuronzuur. Substraten van CYP3A en/of CYP2C19, kunnen de farmacokinetiek van diazepam veranderen. Geneesmiddelen zoals atazanavir, cimetidine, ketoconazol, fluvoxamine, fluoxetine, omeprazol, disulfiram, isoniazide, propranolol, ticlopidine en rifampicine, die CYP3A en CYP2C19 remmen, kunnen de werking van diazepam versterken en een sterkere en langere sedatie teweegbrengen. Enzyminducerende geneesmiddelen zoals rifampicine, *Hypericum perforatum* en bepaalde anti-epileptica kunnen leiden tot aanzienlijk lagere plasmaconcentraties van diazepam.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van diazepam

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Induceerders

Carbamazepine

Mechanisme: Carbamazepine is een bekende CYP3A4-induceerder en verhoogt het hepatische metabolisme van diazepam. Dit kan leiden tot een driemaal grotere plasmaklaring en een kortere halfwaardetijd van diazepam.

Effect: verminderde werking van diazepam.

Fenobarbital

Mechanisme: Fenobarbital is een bekende CYP3A4-induceerder en verhoogt het hepatische metabolisme van diazepam.

Effect: verminderde werking van diazepam.

Fenytoïne

Mechanisme: Fenytoïne is een bekende CYP3A4-induceerder en verhoogt het hepatische metabolisme van diazepam.

Effect: verminderde werking van diazepam.

Rifamycine (rifampicine)

Mechanisme: Rifampicine is een krachtige CYP3A4-induceerder en verhoogt het hepatische metabolisme en de klaring van diazepam aanzienlijk. In een studie met gezonde proefpersonen die gedurende 7 dagen 600 mg of 1,2 g rifampicine kregen toegediend, was de klaring van diazepam ongeveer viermaal hoger. Gelijktijdige toediening met rifampicine leidt tot substantieel verlaagde concentraties diazepam.

Effect: verminderde werking van diazepam. Gelijktijdig gebruik van rifampicine en diazepam dient te worden vermeden.

Inhibitoren

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

Mechanisme: Antivirale middelen kunnen de CYP3A4-stofwisselingsroute voor diazepam remmen.

Effect: verhoogd risico op sedatie en respiratoire depressie. Daarom dient gelijktijdig gebruikt te worden vermeden of de dosis diazepam te worden verlaagd.

Azolen (fluconazol, ketoconazol of voriconazol)

Mechanisme: verhoogde plasmaconcentratie van benzodiazepinen als gevolg van remming van de CYP3A4- en/of CYP2C19-stofwisselingsroute.

Fluconazol: Bij gelijktijdige toediening met 400 mg fluconazol op de eerste dag en 200 mg op de tweede dag werd de AUC van een enkelvoudige orale dosis van 5 mg diazepam 2,5 maal hoger en nam de halfwaardetijd toe van 31 tot 73 uur.

Ketoconazol: ketoconazol kan de werking van diazepam verhogen en het risico op slaperigheid doen toenemen.

Voriconazol: In een studie bij gezonde proefpersonen is aangetoond dat bij tweemaal daags 400 mg voriconazol op de eerste dag en tweemaal daags 200 mg op de tweede dag de AUC van een enkelvoudige orale dosis van 5 mg diazepam 2,2 maal hoger werd en de halfwaardetijd toenam van 31 tot 61 uur.

Effect: toegenomen risico op bijwerkingen en toxiciteit van benzodiazepine. Gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden of de dosis diazepam dient te worden verlaagd.

Fluvoxamine

Mechanisme: Fluvoxamine remt zowel CYP3A4 als CYP2C19, waardoor het oxidatieve metabolisme van diazepam wordt geremd. Gelijktijdige toediening met fluvoxamine leidt tot een verlenging van de halfwaardetijd en tot ongeveer 190% verhoogde plasmaconcentraties (AUC) van diazepam.

Effect: sufheid, verminderd psychomotorisch vermogen en verminderde werking van het geheugen. Daarom moeten bij voorkeur benzodiazepinen worden gegeven die langs een niet-oxidatieve stofwisselingsroute worden gemetaboliseerd.

Speciale aandacht bij gelijktijdig gebruik

Induceerders

Corticosteroiden

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

Effect: verminderde werking van diazepam.

Inhibitoren

Cimetidine

Mechanisme: Cimetidine remt het hepatische metabolisme van diazepam en vermindert de klaring en verlengt de halfwaardetijd ervan. In een studie waarbij gedurende 2 weken viermaal daags 300 mg cimetidine werd gegeven was de gecombineerde plasmaconcentratie van diazepam en de actieve metaboliet, desmethyldiazepam, verhoogd met 57%, maar de reactiesnelheid en andere motorische en psychologische testen werden niet beïnvloed.

Effecten: verhoogde werking van diazepam en een verhoogd risico op sufheid. Het kan noodzakelijk zijn de dosis diazepam te verlagen.

Disulfiram

Mechanisme: verminderd metabolisme van diazepam met als gevolg een verlengde halfwaardetijd en een verhoogde plasmaconcentratie van diazepam. De eliminatie van de N-

desmethylmetabolieten van diazepam is vertraagd, waardoor opvallende sedatieve effecten kunnen optreden.

Effect: verhoogd risico op CZS-inhibitie, zoals sedatie.

Esomeprazol

Mechanisme: Esomeprazol remt de CYP2C19-stofwisselingsroute voor diazepam. Gelijktijdige toediening met esomeprazol leidt tot een verlenging van de halfwaardetijd en tot een verhoging van de plasmaconcentraties (AUC) van diazepam met ongeveer 80%.

Effect: verhoogde werking van diazepam. Het kan noodzakelijk zijn de dosis diazepam te verlagen.

Fluoxetine

Mechanisme: Fluoxetine remt het metabolisme van diazepam via de CYP2C19-stofwisselingsroute en andere stofwisselingsroutes, waardoor de plasmaconcentraties van diazepam worden verhoogd en de klaring ervan wordt verlaagd.

Effect: verhoogde werking van diazepam. Gelijktijdig gebruik dient nauwgezet te worden gevolgd.

Pompelmoessap

Mechanisme: Er wordt van uitgegaan dat pompelmoessap CYP3A4 inhibeert en de plasmaconcentratie van diazepam verhoogt. De C_{max} wordt 1,5 maal hoger en de AUC 3,2 maal.

Effect: mogelijk verhoogde werking van diazepam.

Isoniazide

Mechanisme: Isoniazide remt de CYP2C19- en CYP3A4-stofwisselingsroutes voor diazepam. Gelijktijdige toediening met tweemaal daags 90 mg isoniazide gedurende 3 dagen leidde tot een verlengde eliminatiehalfwaardetijd en een met 35% verhoogde plasmaconcentratie (AUC) van diazepam.

Effect: verhoogde werking van diazepam.

Itraconazol

Mechanisme: verhoogde plasmaconcentratie van diazepam als gevolg van remming van de CYP3A4-stofwisselingsroute. In een studie met gezonde proefpersonen die gedurende 4 dagen 200 mg itraconazol kregen toegediend was de AUC van een enkelvoudige dosis van 5 mg diazepam ongeveer 15% hoger, maar in testen van het psychomotorische vermogen werd geen klinisch significante interactie vastgesteld.

Effect: mogelijk verhoogde werking van diazepam.

Omeprazol

Mechanisme: Omeprazol remt de CYP2C19-stofwisselingsroute voor diazepam. Omeprazol verlengt de eliminatiehalfwaardetijd van diazepam en verhoogt de plasmaconcentraties (AUC) van diazepam. Dit effect werd waargenomen bij snelle CYP2C19-metaboliseerders, maar niet bij langzame metaboliseerders met een lage klaring van diazepam.

Effecten: verhoogde werking van diazepam. Het kan noodzakelijk zijn de dosis diazepam te verlagen.

Orale anticonceptiva

Mechanisme: remming van het oxidatieve metabolisme van diazepam.

Effect: verhoogde werking van diazepam.

Overige

Cisapride

Mechanisme: versnelde absorptie van diazepam.

Effect: tijdelijke toename van de sedatieve werking van oraal toegediende diazepam.

Ketamine

Mechanisme: Als gevolg van vergelijkbare oxidatieprocessen remt diazepam op competitieve wijze het metabolisme van ketamine.

Premedicatie met diazepam leidt tot een verlengde halfwaardetijd van ketamine met een verbeterde werking als resultaat. Effect: toegenomen sedatie.

Levodopa

Mechanisme: onbekend.

Effect: Er is melding gemaakt van een klein aantal gevallen van verminderde werking van levodopa bij gelijktijdig gebruik met diazepam.

Valproïnezuur

Mechanisme: Valproaat verdringt diazepam van zijn plasma-albuminebindingsplaatsen en remt het metabolisme van diazepam.

Effect: verhoogde serumconcentraties van diazepam.

Gelijktijdige inname van diazepam en valproïnezuur verhoogt het risico op psychose.

Effecten van diazepam op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Fenytoïne

Mechanisme: Het metabolisme van fenytoïne kan door diazepam op onvoorspelbare wijze worden versterkt, afgezwakt of niet worden beïnvloed.

Effect: verhoogde of verlaagde serumconcentratie van fenytoïne. De concentraties fenytoïne dienen vaker te worden gecontroleerd als ook diazepam wordt gegeven of als de behandeling met diazepam wordt gestaakt.

Orale anticonceptiva

Mechanisme – effect op orale anticonceptiva: Van gelijktijdige toediening van diazepam en gecombineerde orale anticonceptiva is bekend dat dit kan leiden tot doorbraakbloedingen. Het mechanisme achter deze reactie is onbekend.

Effect op orale anticonceptiva: doorbraakbloedingen, maar er is geen melding gemaakt van falende werking van de anticonceptiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een groot aantal gegevens gebaseerd op cohortstudies toont aan dat blootstelling aan een benzodiazepine gedurende het eerste trimester niet geassocieerd is met een verhoogd risico op grote misvormingen. In vroegtijdige case-control epidemiologische studies werd echter een verhoogd risico op palato-cheiloschisis gezien. De gegevens toonden aan dat het risico op een kind met palato-cheiloschisis na blootstelling van de moeder aan een benzodiazepine minder is dan 2/1000 in vergelijking met een verwacht percentage van ongeveer 1/1000 bij de gewone bevolking.

Uit blootstelling aan een benzodiazepine in hoge doses gedurende het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap, is gebleken dat er een daling is van de foetale actieve bewegingen en een variabiliteit in het foetale hartritme.

Wanneer de behandeling om medische redenen moet worden toegediend gedurende het laatste trimester van de zwangerschap kan, zelfs bij lage doses, het 'floppy baby'-syndroom worden waargenomen zoals axiale hypotonie, zuigproblemen leidend tot een geringe gewichtstoename. Deze symptomen zijn omkeerbaar, maar kunnen 1 tot 3 weken duren afhankelijk van de halfwaardetijd van het geneesmiddel. Bij hoge doses kan respiratoire depressie, apneu en hypothermie bij de pasgeborene voorkomen. Een paar dagen na de geboorte kunnen ook neonatale ontweningsverschijnselen met hyperexcitabiliteit, agitatie en beven worden waargenomen, zelfs als er geen 'floppy baby'-syndroom werd vastgesteld. Het optreden van ontweningsverschijnselen na de geboorte is afhankelijk van de halfwaardetijd van het geneesmiddel.

Daarnaast dient men er rekening mee te houden dat het enzymstelsel dat het geneesmiddel afbreekt bij pasgeborenen (vooral bij prematuren) nog niet volledig ontwikkeld is.

Raadpleeg uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt. Diazepam mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij onder streng medisch toezicht.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens met betrekking tot mensen beschikbaar.

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

Sedatie, amnesie en verminderde motorische vaardigheden kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen aantasten.

Bij onvoldoende slaap is er een verhoogde kans op verminderde alertheid (zie rubriek 4.5).

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde ongewenste effecten zijn vermoeidheid, slaperigheid en verdoofde emoties en spierzwakte. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk gerelateerd aan de dosis. Ze treden vooral op aan het begin van de behandeling, maar verdwijnen meestal bij herhaalde toediening.

De volgende bijwerkingen kunnen ook optreden:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Er werden geïsoleerde gevallen van bloeddyscrasie en agranulocytose gerapporteerd.

Psychische stoornissen

Verwardheid, emotionele verstarring, verminderde alertheid, depressie, toename of afname van het libido.

Psychiatrische en paradoxale reacties zoals rusteloosheid, prikkelbaarheid, agressiviteit, waandenkbeelden, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag of andere gedragsstoornissen. Als deze reacties optreden, dient het gebruik van diazepam te worden stopgezet. Kinderen en ouderen lopen een hoger risico op dergelijke reacties.

Chronisch gebruik (zelfs in therapeutische doses) kan leiden tot de ontwikkeling van fysieke afhankelijkheid. Wanneer een patiënt eenmaal fysieke afhankelijkheid heeft ontwikkeld, zal abrupte stopzetting van de behandeling gepaard gaan met ontwenningsverschijnselen (zie rubriek 4.4). Er kan psychische afhankelijkheid optreden. Er zijn gevallen van misbruik van benzodiazepinen gerapporteerd.

Zenuwstelselaandoeningen

Ataxie, dysartrie, hoofdpijn, beven, duizeligheid. Anterograde amnesie kan optreden bij gebruik van therapeutische doses; het risico neemt toe bij hogere doses. Amnestische effecten kunnen in verband worden gebracht met ongepast gedrag.

Oogaandoeningen

Diplopie, wazig zicht.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vertigo.

Hartaandoeningen

Hartfalen inclusief hartstilstand.

Bloedvataandoeningen

Hypotensie, circulatoire depressie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Respiratoire depressie inclusief ademstilstand.

Maagdarmstelselaandoeningen

Nausea, droge mond, hypersalivatie, constipatie en andere maag-darmstoornissen.

Lever- en galaandoeningen

Geelzucht (zeer zelden).

Huid- en onderhuidaandoeningen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn huiduitslag, netelroos, jeuk en erythemateuze huiduitslag.

In de meeste gevallen van ernstige huidreacties (stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en erythema multiforme) werden de gelijktijdige medicatie en patiënten met een verminderde algemene conditie beschouwd als belangrijke versturende factoren.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Spierzwakte.

Nier- en urinewegaandoeningen

Incontinentie, urineretentie.

Onderzoeken

Hartritmestoornissen, verhoogd gehalte van transaminasen (zeer zelden) en van alkalische fosfatase in het bloed.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Er is een verhoogd risico op vallen en gerelateerde fracturen bij bejaarden die benzodiazepinen gebruiken.

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:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Bij elk geval van overdosering dient er onderzoek te worden gedaan naar het gebruik van meerdere middelen, bijvoorbeeld bij een suïcidepoging. De symptomen van overdosering zijn in combinatie met alcohol of drugs meer uitgesproken en leiden tot onderdrukking van het centrale zenuwstelsel.

Symptomen

Benzodiazepinen kunnen slaperigheid, ataxie, dysartrie en nystagmus veroorzaken. Een overdosis van diazepam is zelden levensbedreigend indien alleen ingenomen, 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 ouderen. De ademhalingsonderdrukkende effecten van benzodiazepinen zijn ernstiger bij patiënten met een ademhalingsziekte. Benzodiazepinen 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 overeenkomstig de klinische toestand van de patiënt. De patiënten kunnen een symptomatische behandeling nodig hebben voor de cardiovasculaire, respiratoire effecten en de effecten op het centrale zenuwstelsel. In een vroeg stadium van intoxicatie kan actieve kool binnen de 1-2 uur worden toegediend om absorptie te verminderen. Als er actieve kool wordt gebruikt, moeten de luchtwegen worden beschermd indien de patiënt bewusteloos is. In geval van een mengingestie kan een maagspoeling worden overwogen, maar dat is geen routinemaatregel.

Als de depressie van het centrale zenuwstelsel ernstig is, kan het gebruik van flumazenil, een benzodiazepinereceptorantagonist, worden overwogen. Flumazenil mag alleen onder strikte controle worden toegediend. Flumazenil heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer 1 uur). Daarom is het van cruciaal belang dat de klinische toestand van de patiënt nauwlettend wordt gevolgd. Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van flumazenil in het geval van gemengde intoxicatie met middelen die de epilepsiedrempel verlagen (bv. tricyclische antidepressiva).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anxiolytica, benzodiazepinederivaten, ATC-code: N05BA01.

Benzodiazepinen hebben anxiolytische, hypnosedatieve, myorelaxerende en anticonvulsieve eigenschappen. De effecten van benzodiazepinen zijn het gevolg van de versterking van de neurale inhibitie van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Diazepam wordt snel en volledig geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal. De piekplasmaconcentratie wordt ongeveer 30-90 minuten na orale inname bereikt. Indien toegediend bij een maaltijd met een matig vetgehalte is de absorptie vertraagd en verminderd. In aanwezigheid van voedsel duurt het gemiddeld ongeveer 45 minuten tot werking merkbaar wordt, terwijl dit in nuchtere toestand 15 minuten in beslag neemt. Ook de gemiddelde tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie is in aanwezigheid van voedsel ongeveer 2,5 uur langer dan de 1,25 uur in nuchtere toestand. Dit leidt tot een gemiddelde afname van de C_{max} met 20% en van de AUC met 27% (bereik 15% tot 50%) indien toegediend met voedsel.

Distributie

Na orale toediening van 5 mg diazepam wordt een maximum serumconcentratie van ongeveer 176 ng/ml bereikt na ½-1 uur. Verdere distributie leidt tot een aanzienlijke daling van de plasmaconcentratie in 2-4 uur. Diazepam en de metabolieten ervan zijn in hoge mate gebonden aan plasmaproteïnen (diazepam 98%). Diazepam en de metabolieten ervan passeren de bloed-hersenbarrière en de placentabarrière en worden ook teruggevonden in de

moedermelk in ongeveer tien keer lagere concentraties dan in het plasma van de moeder (zie rubriek 4.6). Het distributievolume in evenwichtstoestand (steady-state) bedraagt 0,8-1,0 l/kg. De distributiehelfwaardetijd wordt na 3 uur bereikt.

Biotransformatie

Diazepam wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd tot de farmacologisch actieve metabolieten N-desmethyldiazepam, temazepam en oxazepam. Het oxidatieve metabolisme van diazepam wordt tot stand gebracht door de iso-enzymen CYP3A4 en CYP2C19. Oxazepam en temazepam worden verder geconjugeerd tot glucuronzuur. De helfwaardetijd voor de biologisch actieve metaboliet N-desmethyldiazepam bedraagt 2-4 dagen.

Eliminatie

De daling van de plasmaconcentratie van diazepam na orale toediening verloopt in twee fasen: een eerste snelle en ruime distributiefase wordt gevolgd door een lange terminale eliminatiefase (helfwaardetijd tot 48 uur). De terminale eliminatiehelfwaardetijd van de actieve metaboliet N-desmethyldiazepam kan oplopen tot 100 uur. Diazepam en de metabolieten ervan worden hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden in geconjugeerde vorm en ongeveer 10% wordt uitgescheiden via de feces. De klaring van diazepam bedraagt 20-30 ml/min.

Bijzondere populaties

De eliminatiehelfwaardetijd kan bij pasgeborenen, ouderen en patiënten met een leverziekte langer zijn. Bij nierfalen is de helfwaardetijd van diazepam niet klinisch significant anders. Helfwaardetijd: Oudere patiënten: 70-100 uur. Kinderen: premature pasgeborenen 40-110 uur; voldragen pasgeborenen ongeveer 30 uur; baby's tot 1 jaar ongeveer 10 uur; ouder dan 1 jaar ongeveer 20 uur.

Patiënten met overgewicht

In verschillende studies is aangetoond dat de farmacokinetiek bij patiënten met overgewicht anders is dan bij patiënten met een normaal gewicht. In een studie waarin de proefpersonen gedurende 30 dagen 's avonds 2 mg diazepam kregen, was de accumulatie vertraagd en de helfwaardetijd voor de geaccumuleerde hoeveelheid diazepam was bij obese proefpersonen verlengd ten opzichte van proefpersonen met een normaal gewicht (7,8 dagen vs. 3,1 dagen). De geaccumuleerde hoeveelheid van de actieve metaboliet desmethyldiazepam was op vergelijkbare wijze verlengd. De helfwaardetijd voor de plasma-eliminatie van diazepam was bij proefpersonen met overgewicht verlengd tot 82 uur. De gewijzigde farmacokinetiek bij langdurige behandeling van patiënten met overgewicht houdt vermoedelijk verband met het distributievolume.

Deze gegevens duiden erop dat patiënten met overgewicht een significant langere behandeling nodig hebben dan patiënten met een normaal gewicht voordat het maximale effect van het geneesmiddel optreedt bij langdurige behandeling. Op dezelfde manier kunnen het therapeutisch effect en bijwerkingen, waaronder ontweningsverschijnselen, langere tijd aanhouden na het stopzetten van een langduriger behandeling van patiënten met overgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In vruchtbaarheidsstudies bij ratten werd een afname van het aantal zwangerschappen en van het aantal levende nakomelingen waargenomen na orale toediening van 100 mg diazepam/kg/dag.

Studies bij ratten en konijnen toonden geen teratogene effecten aan bij het nageslacht na toediening van respectievelijk 80-300 mg diazepam/kg/dag en 20-50 mg diazepam/kg/dag. Er werd echter vastgesteld dat diazepam een teratogeen effect had bij muizen bij doses van 45-50 mg/kg, 100 mg/kg en 140 mg/kg/dag en bij hamsters bij doses van 280 mg/kg. Mutagenesestudies tonen tegenstrijdige resultaten.

Het carcinogene potentieel van orale diazepam werd bij verschillende soorten knaagdieren onderzocht. Een verhoogde incidentie van hepatocellulaire tumoren werd bij mannelijke

muizen waargenomen. Er werd geen significante toename van de incidentie van tumoren waargenomen bij vrouwelijke muizen, ratten, hamsters of woestijnratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Diazepam Eurogenerics is verpakt in Al/PVC-blisterverpakkingen of in witte HDPE-flessen met PE-schroefdop. Blisterverpakkingen zitten samen met de bijsluiters in een doos waarop de etikettering is gedrukt. De flessen hebben ofwel een bijsluiters in de vorm van een booklet etiket of zitten samen met de bijsluiters in een doos waarop de etikettering is gedrukt.

Diazepam Eurogenerics is verpakt in Al/PVC-blisterverpakkingen of in witte HDPE-flessen met PE-schroefdop. Blisterverpakkingen zitten samen met de bijsluiters in een doos waarop de etikettering is gedrukt. De flessen hebben ofwel een bijsluiters in de vorm van een booklet etiket of zitten samen met de bijsluiters in een doos waarop de etikettering is gedrukt.

Verpakkingsgrootten: 20, 20x1, 25, 25x1, 30, 30x1, 40, 40x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 90, 90x1, 100 en 100x1 tabletten in blisterverpakkingen of 20 tabletten in flessen.

Verpakkingsgrootten: 20, 20x1, 25, 25x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 90, 90x1, 100 en 100x1 tabletten in blisterverpakkingen of 20 tabletten in flessen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Diazepam Eurogenerics 5 mg tabletten (blister): BE590151
Diazepam Eurogenerics 5 mg tabletten (fles): BE590177
Diazepam Eurogenerics 10 mg tabletten (blister): BE590186
Diazepam Eurogenerics 10 mg tabletten (fles): BE590195

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 september 2021

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2026
Datum van herziening van de tekst: 01/2022