

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diazetop 2 mg tabletten
Diazetop 5 mg tabletten
Diazetop 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel is diazepam.

Elke tablet bevat 2 mg diazepam.
Elke tablet bevat 5 mg diazepam.
Elke tablet bevat 10 mg diazepam.

Hulpstof met bekend effect

Elke Diazetop 2 mg tablet bevat 168,1 mg lactosemonohydraat.
Elke Diazetop 5 mg tablet bevat 165,1 mg lactosemonohydraat.
Elke Diazetop 10 mg tablet bevat 160,1 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Diazetop 2 mg: witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten met een diameter van 8,0 mm en met "2" aan de ene kant en de breukstreep aan de andere kant.

Diazetop 5 mg: witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten met een diameter van 8,0 mm en met "5" aan de ene kant en de breukstreep aan de andere kant.

Diazetop 10 mg: witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten met een diameter van 8,0 mm en met "10" aan de ene kant en de 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.
Benzodiazepines zijn alleen geïndiceerd als de aandoening ernstig, invaliderend is of uitgesproken leed veroorzaakt.
Symptomatische behandeling van alcoholontweningsverschijnselen.

Volwassenen en kinderen boven de 6 jaar

- Symptomatische behandeling van skeletspieren spasmen (ontsteking van spieren en gewrichten, trauma), waaronder spasticiteit veroorzaakt door bovenste motor neuron aandoeningen (zoals cerebrale parese, paraplegie en athetose en Stiff-Person syndroom).

Diazetop 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 (zie rubriek 4.4). Een regelmatige reevaluatie 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 verlenging noodzakelijk zijn tot na het verstrijken van de maximale behandelperiode; een dergelijke verlenging mag niet plaatsvinden zonder hernieuwd onderzoek van de status van de patiënt op basis van specifieke deskundigheid.

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

Dit geneesmiddel moet meestal in de namiddag of 's avonds genomen worden.

Gebruikelijke dosis 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

Pediatische patiënten

Diazepam wordt afgeraden voor kinderen jonger dan 6 jaar vanwege problemen met slikken. Voor jongere kinderen zijn andere farmaceutische vormen beschikbaar.

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

Bij kinderen jonger dan 6 maanden zal de specialist Diazetop alleen gebruiken als er geen andere geneesmiddelen beschikbaar zijn, omdat niet bekend is hoe goed Diazetop werkt en hoe veilig het is bij patiënten.

Gebruikelijke dosis:

Pediatische patiënten ouder dan 6 jaar: 0,1 tot 0,3 mg/kg/dag. Langdurig chronisch gebruik wordt niet aanbevolen.

Langdurig chronisch gebruik wordt niet aanbevolen.

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

Indicaties	Volwassenen	Pediatische patiënten
Angsttoestanden Chronische behandeling	10 mg PO verdeeld over verschillende innames/dag (2,5 mg 's morgens en 2,5 mg 's middags en 5 mg 's avonds)	NVT
Spiercontractura en	2 tot 10 mg, 3-4 x per dag PO	2 tot 40 mg PO in meerdere

spasticiteit Chronische behandeling		innames/dag
Alcoholontwenningsverschijnselen	10 mg, 3 tot 4 keren tijdens de eerste 24 uren, en teruggebracht tot 5 mg 3 tot 4 keren per dag, indien nodig.	NVT

Bijzondere populaties

Ouderen en verzwakte personen:

De behandeling dient te worden gestart met de laagst mogelijke dosering (2 tot 2,5 mg, één of twee keren per dag) en vervolgens zo nodig geleidelijk te worden verhoogd als het wordt verdragen.

Deze patiënten moeten bij de start van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd voor het minimaliseren van de dosering en/of de toedieningsfrequentie om overdosering door accumulatie te voorkomen.

Verminderde nierfunctie

Er is doorgaans geen doseringsaanpassing nodig. Toch is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie met diazepam.

Benzodiazepinen met actieve metabolieten zoals diazepam dienen vermeden te worden bij patiënten met een nierziekte in het eindstadium.

Verminderde leverfunctie

Deze patiënten moeten een lagere dosis ontvangen en regelmatig gecontroleerd worden aan het begin van de behandeling om de dosering en de toedieningsfrequentie aan te passen om een overdosering te voorkomen wegens accumulatie.

Patiënten met overgewicht

In verschillende studies is aangetoond dat de farmacokinetiek bij patiënten met overgewicht anders is dan bij patiënten met een normaal gewicht. Patiënten met overgewicht hebben een significant langere behandelingstijd nodig dan patiënten met een normaal gewicht voor de maximale werking van het middel zich voordoet bij langdurige behandeling. Op vergelijkbare wijze kunnen ook het therapeutisch effect en bijwerkingen, waaronder ontwenningsverschijnselen, gedurende een langere tijd aanhouden na staken van een langduriger behandeling van patiënten met overgewicht (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

Diazepam is gecontra-indiceerd voor patiënten met:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Benzodiazepinen worden niet aanbevolen als eerstelijnsbehandeling voor psychose.

Benzodiazepinen mogen niet alleen worden gebruikt ter behandeling van 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 gebruikt worden binnen de normale bandbreedte voor dosering, hoewel dit vooral wordt waargenomen bij hogere doseringen. 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, inclusief afbouwperiode. Verlenging tot na genoemde perioden mag niet plaatsvinden zonder de situatie 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 precies uit te leggen hoe de dosering stap voor stap zal worden verminderd. 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 beperkt wordt. Bij gebruik van benzodiazepinen met een lange werkingsduur is het belangrijk ervoor te waarschuwen dat deze niet mogen worden vervangen door een benzodiazepine met korte werkingsduur, aangezien dan ontwenningverschijnselen kunnen optreden.

Psychiatrische en paradoxale reacties

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

Gelijktijdig gebruik van alcohol/middelen die het CZS remmen

Gelijktijdig gebruik van Diazetop met alcohol en/of middelen die het CZS remmen, dient te worden vermeden. Door een dergelijk gelijktijdig gebruik kunnen de klinische effecten van Diazetop 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 drugsverslaving

Diazetop moet met de grootste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met medische antecedenten van alcoholisme en drugsverslaving.

Diazetop moet worden vermeden bij patiënten met afhankelijkheid aan stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, waaronder alcohol, behalve bij de behandeling van acute ontwenningverschijnselen.

Monitoring tijdens de behandeling is essentieel om de dosering en/of de frequentie van toediening 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 korte werkingsduur, aangezien 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 voorbehouden aan patiënten bij wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als wordt besloten om diazepam gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn (zie ook de algemene dosisaanbevelingen in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) op de hoogte te brengen 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 is niet vastgesteld. Diazepam moet bij kinderen met de hoogste voorzichtigheid worden gebruikt en alleen als er geen therapeutische alternatieven beschikbaar zijn.

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

Specifieke patiëntengroepen

Bij patiënten met myasthenia gravis aan wie Diazetop wordt voorgeschreven, is voorzichtigheid geboden gezien de vooraf bestaande spierzwakte.

Een lagere dosering wordt aanbevolen bij patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie gezien het risico op ademhalingsdepressie.

Bij oudere mensen en verzwakte patiënten moeten lagere doseringen worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

In geval van lever- en/of nierinsufficiëntie dient de dosis te worden verminderd. Bij een langdurige behandeling wordt aanbevolen het bloedbeeld en de leverfunctie te controleren.

Plots stopzetten van de behandeling met diazepam bij patiënten met epilepsie kan resulteren in een epileptische aanval.

Diazetop dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met antecedenten van hart- of respiratoire insufficiëntie.

Afhankelijkheid

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

Ontwenning

Wanneer een patiënt eenmaal fysieke afhankelijkheid heeft ontwikkeld, zal abrupte beëindiging van de behandeling gepaard gaan met ontwenningverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, extreme angsten, gespannenheid, rusteloosheid, verwardheid en prikkelbaarheid of agressie. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: verlies van realiteitsbesef, verlies van persoonlijkheid, hyperacusis, slaperig gevoel en tintelingen aan de extremiteiten, 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 van 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 er aanbevolen de dosering geleidelijk te verminderen.

Diazetop bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet 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 samenstelling die de werking van diazepam kunnen versterken of die door diazepam worden versterkt, zoals neuroleptica, anxiolytica/sedativa, hypnotica, antidepressiva, anti-epileptica, sedatieve antihistaminica, antipsychotica, anesthetica voor de algehele narcose en narcotische analgetica. Dit gelijktijdig gebruik kan de sedatieve werking versterken en depressie van de respiratoire en cardiovasculaire functies veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Alcohol

Tijdens de behandeling met diazepam mag geen alcohol worden gebruikt vanwege de additieve CZS-inhibitie en de 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 als gevolg van respiratoire depressie. Het moet worden vermeden in geval van misbruik. Indien het gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dan is het verminderen van de dosis van één of beide middelen te overwegen.

Opioïden

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals diazepam met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden als gevolg van een additief CZS-dempend effect. De dosering en de duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

Clozapine

Mechanisme: farmacodynamische synergie.

Effect: ernstige hypotensie, respiratoire depressie, bewusteloosheid en potentieel fatale adem- en/of hartstilstand. Daarom wordt gelijktijdig gebruik afgeraden en dient te worden voorkomen.

Narcotische analgetica

Gelijktijdig gebruik van narcotische analgetica kan het eufore effect 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 opiumalkaloiden en derivaten als hoestonderdrukkende middelen, barbituraten, baclofen, thalidomide, pizotifeen en centraal werkende antihypertensiva kan of kunnen versterkt worden door de werking van diazepam.

Speciale aandacht voor gelijktijdig gebruik met

Spijerrelaxantia (suxamethonium, tubocurarine)

Mechanisme: mogelijk farmacodynamisch antagonisme.

Effect: gemodificeerde intensiteit van neuromusculaire blokkade.

Theofylline

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

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

Farmacokinetische interacties

Diazepam wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd tot de farmacologische actieve metabolieten N-desmethyl-diazepam, 3-hydroxydiazepam (temazepam) en oxazepam. Het oxidatieve metabolisme van diazepam wordt gemedieerd door CYP2C19 en CYP3A isoenzymen. De resultaten van in-vivostudies bij menselijke vrijwilligers hebben de in-vitro-observaties bevestigd.

Oxazepam en temazepam worden verder geconjugeerd tot glucuronzuur. Substraten die worden verwerkt door CYP3A en/of CYP2C19, kunnen de farmacokinetiek van diazepam verstoren. 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, waardoor de sedatie toeneemt en langer aanhoudt. Enzym-inducerende geneesmiddelen zoals rifampicine, hypericum perforatum en bepaalde anti-epileptica kunnen resulteren in aanzienlijk verlaagde plasmaconcentraties van diazepam.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van diazepam

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Induceerders

Carbamazepine

Mechanisme: carbamazepine is een gekende CYP3A4-induceerder en deze verhoogt het hepatische metabolisme van diazepam in de lever. Dit kan leiden tot een drie maal grotere plasmaklaring en een kortere halfwaardetijd van diazepam.

Effect: verminderd effect van diazepam.

Fenobarbital

Mechanisme: fenobarbital is een gekende CYP3A4-induceerder en deze verhoogt het hepatische metabolisme van diazepam in de lever.

Effect: verminderd effect van diazepam

Fenytoïne

Mechanisme: fenytoïne is een gekende CYP3A4-induceerder en deze verhoogt het hepatische metabolisme van diazepam in de lever.

Effect: verminderd effect van diazepam.

Rifamycine (rifampicine)

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

Effect: verminderd effect van diazepam. Gelijktijdig gebruik van rifampicine en diazepam dient te worden vermeden.

Remmers

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

Mechanisme: antivirale middelen kunnen de CYP3A4-metabolisatie voor diazepam remmen.

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

Azolen (fluconazole, ketoconazol, voriconazol)

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

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

Ketoconazol: ketoconazol kan de werking van diazepam verhogen en een risico tot slaperigheid doen toenemen.

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

Effect: toegenomen risico op bijwerkingen en toxiciteit van benzodiazepine. Gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden of de dosis diazepam moet 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 niet-oxidatieve stofwisselingsroute worden gemetaboliseerd.

Speciale aandacht voor gelijktijdig gebruik met
Induceerders

Coricosteroïden

Mechanisme: chronisch gebruik van corticosteroïden kan leiden tot een verhoogd metabolisme van diazepam als gevolg van de inductie van cytochroom P450 isoenzym CYP3A4 of van enzymen die verantwoordelijk zijn voor glucuronidatie.

Effect: verminderde effecten van diazepam.

Remmers

Cimetidine

Mechanisme: cimetidine remt het hepatisch metabolisme van diazepam, het vermindert de klaring en verlengt de halfwaardetijd ervan. In een studie waarbij gedurende 2 weken vier maal daags 300 mg cimetidine werd gegeven was de gecombineerde plasmaconcentratie van diazepam en zijn actieve metaboliet, desmethyldiazepam, verhoogd met 57%, maar de reactiesnelheid en andere motorische en psychologische tests 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 duidelijke sedatieve effecten kunnen optreden.

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

Esomeprazol

Mechanisme: esomeprazol remt de CYP2C19-metabolisatieroute 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 CYP2C19-en andere stofwisselingsroutes, waardoor plasmaconcentraties van diazepam worden verhoogd en de klaring ervan wordt verlaagd.

Effect: verhoogd effect 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} is 1,5 maal verhoogd en de AUC 3,2 maal.

Effect: mogelijk verhoogd effect van diazepam.

Isoniazide

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

Effect: verhoogd effect van diazepam.

Itraconazol

Mechanisme: verhoogde plasmaconcentratie van diazepam als gevolg van remming van de CYP3A4-metabolisatieroute. In een studie onder 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 tests van het psychomotorisch vermogen werd geen klinisch significante interactie vastgesteld.

Effect: mogelijk verhoogd effect van diazepam.

Omeprazol

Mechanisme: omeprazol remt de CYP2C19-metabolisatieroute 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 om 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 versterkte werking als gevolg.

Effect: toegenomen sedatie.

Levodopa

Mechanisme: onbekend.

Effect: gelijktijdig gebruik met diazepam leidde in een klein aantal gevallen tot verminderde effecten van levodopa.

Valproïnezuur

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

Effect: verhoogde serumconcentraties van diazepam.

Gelijktijdig gebruik van diazepam samen met 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 ongewijzigd blijven.

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

Orale anticonceptiva

Mechanisme: 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: doorbraakbloedingen, maar er is geen melding gemaakt van falende werking van de anticonceptiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

De veiligheid van diazepam bij menselijke zwangerschap is niet vastgesteld. Een toename van het risico op aangeboren misvorming geassocieerd met het gebruik van benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is gesuggereerd. Een overzicht van gerapporteerde spontane bijwerkingen toonde geen hogere incidentie dan verwacht zou worden gevonden in een onbehandelde populatie. Benzodiazepinen mogen niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij er geen veiliger alternatief is. Vóór het toedienen van diazepam tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, zullen - net als bij elk ander geneesmiddel - de risico's voor de foetus worden beoordeeld in relatie tot de verwachte therapeutische voordelen voor de moeder.

Continue toediening van benzodiazepinen tijdens de zwangerschap kan hypotensie, respiratoire insufficiëntie en onderkoeling bij het kind veroorzaken. Het begin van ontwenningverschijnselen bij zuigelingen is af en toe gemeld met deze klasse geneesmiddelen.

Voorzichtigheid is geboden als diazepam tijdens de bevalling wordt gebruikt, omdat een enkele hoge dosis onregelmatigheden in de foetale hartslag, hypotonie, slecht zuigen, hypothermie en matige ademhalingsdepressie bij de pasgeborene kan veroorzaken.

Bovendien moet er rekening mee worden gehouden dat het enzymstelsel dat betrokken is bij de afbraak van het geneesmiddel nog niet volledig is ontwikkeld bij zuigelingen (vooral bij premature baby's).

Borstvoeding

Aangezien diazepam wordt uitgescheiden in de moedermelk, mag Diazetop niet gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Studies bij dieren hebben een afname van het drachtpercentage en een verminderd aantal overlevende nakomelingen bij ratten bij hoge doses aangetoond (zie rubriek 5.3). 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 motoriek kunnen een ongunstige invloed uitoefenen op het vermogen een voertuig te besturen of machines te bedienen.

Bij onvoldoende slaap, is er een verhoogde kans op verminderde alertheid (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 meestal bij herhaalde toediening.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende ongewenste effecten kunnen eveneens Onderstaande tabel is gebaseerd op postmarketingervaring en de bijwerkingen zijn ingedeeld volgens de MedDRA-systeem/orgaanklasse. Frequentiegroepen worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens):

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (\geq 1/10)	Vaak (\geq 1/100 tot $<$ 1/10)	Soms (\geq 1/1.000 tot $<$ 1/100)	Zelden (\geq 1/10.000 tot $<$ 1/1.000)	Zeer zelden ($<$ 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- lymfestelselaandoeningen						Bloeddyscrasie, agranulocytose
Psychiatrische stoornissen						Verwarring en desoriëntatie, emotionele armoede, depressie, verhoogd of verminderd libido. Psychiatrische en paradoxale reacties ^a zoals rusteloosheid, prikkelbaarheid, agressiviteit, delirium, waanideeën, woede,

						nachtmerries, hallucinaties, psychoses, ongepast gedrag en andere nadelige gedragseffecten
Aandoeningen van het zenuwstelsel						Ataxie inclusief instabiliteit tijdens het lopen, dysartrie, hoofdpijn, tremor, duizeligheid, verminderde alertheid, concentratieproblemen, anterograde amnesie ^b , slaperigheid ^c
Oogaandoeningen						Diplopie, wazig zicht
Oor- en labyrintaandoeningen						Duizeligheid
Hartaandoeningen						Hartfalen waaronder hartstilstand ^d , circulatoire depressie, onregelmatige hartslag
Vasculaire aandoeningen						Hypotensie
Ademhalings-, thoracale en mediastinale aandoeningen						Ademhalingsdepressie inclusief ademstilstand
Gastro-intestinale aandoeningen						Misselijkheid, droge mond, verhoogde speekselvloed, constipatie en andere gastro-intestinale stoornissen
Hepatobiliaire aandoeningen						Geelzucht, transaminasen verhoogd, alkalische fosfatase verhoogd in het bloed
Huid-en onderhuidaandoeningen						Huidreacties (huiduitslag, netelroos, jeuk, erythemateuze huiduitslag, Stevens- Johnson Syndroom ^d , Toxische epidermale necrolyse ^d en Erythema Multiforme ^d)
Musculoskeletale-en bindweefselaandoeningen						Spierzwakte ^c
Nier-en urine-wegaandoeningen						Urineretentie, incontinentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsaandoeningen						Moeheid ^c
Letsel, vergiftiging en procedurele complicaties						Vallen en geassocieerde fracturen ^g

^a Diazepam moet worden gestaakt als dergelijke symptomen optreden. Ze komen vaker voor bij kinderen en ouderen.

^b Anterograde amnesie kan optreden met behulp van therapeutische doseringen, het risico neemt toe bij hogere doseringen. Amnestische effecten kunnen worden geassocieerd met ongepast gedrag.

^c Deze reacties zijn meestal gerelateerd aan de dosis. Het komt voornamelijk voor aan het begin van de therapie, maar verdwijnt meestal bij herhaalde toediening.

^d In de meeste gevallen van ernstige huidreacties worden de gelijktijdige medicatie en patiënten met een verminderde algemene aandoening beschouwd als belangrijke versturende factoren.

^e Er is een verhoogd risico op vallen en geassocieerde fracturen bij patiënten die gelijktijdig sedativa gebruiken (waaronder alcohol) en oudere patiënten die benzodiazepinen gebruiken.

Chronisch gebruik (zelfs bij therapeutische doses) kan leiden tot de ontwikkeling van fysieke afhankelijkheid. Zodra lichamelijke afhankelijkheid is ontwikkeld, zal abrupte beëindiging van de behandeling gepaard gaan met ontwenningsverschijnselen (zie rubriek 4.4). Psychische afhankelijkheid kan optreden. Gevallen van misbruik van benzodiazepinen zijn 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bij elk geval van overdosering moet worden nagegaan of er meerdere middelen zijn betrokken, bijvoorbeeld bij een suïcidepoging. De symptomen van overdosering zijn meer uitgesproken in aanwezigheid van alcohol of drugs die een depressie in het centraal zenuwstelsel veroorzaken.

Symptomen

Benzodiazepinen kunnen slaperigheid, ataxie, dysartrie en nystagmus veroorzaken. Een overdosering van Diazetop is zelden levensbedreigend indien alleen genomen, maar kan areflexie, apneu, hypotensie, cardiorespiratoire depressie en coma veroorzaken. Als coma optreedt, duurt dat meestal een paar uur, maar het kan langer duren en cyclisch zijn, vooral bij oudere mensen. De ademhalingsdrukkende effecten van benzodiazepinen zijn ernstiger bij patiënten met ademhalingsaandoeningen. Benzodiazepinen verhogen de effecten van andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals alcohol.

Behandeling

Monitoring van de vitale functies van de patiënt en ondersteunende maatregelen moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de klinische toestand van de patiënt. Patiënten kunnen een symptomatische behandeling nodig hebben voor de cardiovasculaire, respiratoire effecten of de effecten op het centrale zenuwstelsel. In een vroeg stadium van intoxicatie kan actieve kool binnen 1-2 uur worden gegeven om absorptie te verminderen. Als er actieve kool wordt gebruikt, moeten de luchtwegen worden beschermd indien de patiënt bewusteloos is. In geval van gemengde inname moet een maagspoeling overwogen worden, hoewel dit geen routinemaatregel is.

Als de depressie van het centrale zenuwstelsel ernstig is, moet het gebruik van flumazenil, een benzodiazepineantagonist, 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 opgevolgd. Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van flumazenil in het geval van gemengde intoxicaties met middelen 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: anxiolytica, benzodiazepine-derivaten, ATC-code: N05BA01.

Benzodiazepinen hebben anxiolytische, hypnosedatieve, myorelaxerende en anticonvulsieve eigenschappen. De diverse effecten van benzodiazepinen zijn het gevolg van de versterking van de neuronale 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 bereikt in 30-90 minuten na orale inname. Bij toediening bij een maaltijd met een matig vetgehalte is de absorptie vertraagd en verminderd. In aanwezigheid van voedsel duurt het gemiddeld ongeveer 45 minuten tot de 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 met ongeveer 2,5 uur hoger dan de 1,25 uur in nuchtere toestand. Dit leidt tot een gemiddelde verlaging van C_{max} met 20% en van AUC met 27% (van 15% tot 50%) bij toediening met voedsel.

Distributie

Na orale toediening van 5 mg diazepam wordt een maximum serumconcentratie van ongeveer 176 ng/ml bereikt na 1/2-1 uur. Verdere distributie leidt tot een aanzienlijke daling van de plasmaconcentratie in 2-4 uur. Diazepam en zijn metabolieten zijn in hoge mate gebonden aan plasma proteïnen (diazepam 98%). Diazepam en zijn metabolieten 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 eventwichtstoestand (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 CYP3A4- en CYP2C19-isoenzymen. 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 zijn metabolieten 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.

Speciale populatie

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 plasmaeliminatie 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 de maximale uitwerking van het middel zich voordoet bij langdurige behandeling. Op vergelijkbare wijze kunnen ook het therapeutisch effect en bijwerkingen, waaronder ontwenningverschijnselen, gedurende een langere tijd aanhouden na staken van een langduriger behandeling van patiënten met overgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens uit routinestudies naar veiligheidsfarmacologie, toxicologie bij herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogenese wijzen niet op een specifiek risico voor de mens.

Vruchtbaarheid

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

Teratogenese

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Gepregelatiniseerd zetmeel
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Diazetop tabletten zijn verpakt in Al/PVC blisterverpakkingen in kartonnen dozen.

10, 20, 25, 28, 30, 40, 50, 56, 60 en 100 tabletten in blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

Diazetop 2 mg tabletten: BE502657
Diazetop 5 mg tabletten: BE502666
Diazetop 10 mg tabletten: BE502675

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/11/2016
Datum van laatste verlenging: CRD 27/09/2021

10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 07/2024
Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2024