

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prazepam EG 10 mg tabletten
Prazepam EG 20 mg tabletten
Prazepam EG 15 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Prazepam EG 10 mg tabletten: elke tablet bevat 10 mg prazepam.

Hulpstof met bekend effect:

Lactose: 119,60 mg

Prazepam EG 20 mg tabletten: elke tablet bevat 20 mg prazepam.

Hulpstof met bekend effect:

Lactose: 83,80 mg

Prazepam EG 15 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing: elke ml bevat 15 mg prazepam (overeenkomend met 30 druppels).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Prazepam EG 10 mg tabletten: Blauwe, ronde, platte tabletten met een breukstreep aan één zijde.

Prazepam EG 20 mg tabletten: Witte, ronde, platte tabletten met een breukstreep aan één zijde.

De tablet kan worden verdeeld worden in gelijke doses.

Druppels voor oraal gebruik, oplossing

Prazepam EG 15 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing: Blauwe oplossing met geur en smaak van munt en anethol.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van angst.

Benzodiazepinen zijn geïndiceerd in geval van ernstige invaliderende symptomen of als deze symptomen extreem lijden van de patiënt teweegbrengen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis is 10 tot 30 mg/dag en hogere dosissen tot 60 mg moeten voorbehouden worden voor de meest ernstige angststoornissen bij psychiatrische patiënten.

Deze dosis kan om de 24 uur in één of meerdere innamen worden genomen, bijv.:

- a.) de volledige dosis 's avonds of
- b.) $\frac{1}{4}$ van de dosis 's ochtends, $\frac{1}{4}$'s middags en $\frac{1}{2}$'s avonds of
- c.) $\frac{1}{2}$ van de dosis 's ochtends en $\frac{1}{2}$'s avonds.

Oudere patiënten

Bij oudere of verzwakte patiënten wordt aangeraden om de behandeling te starten met een dosis van 10 of 15 mg prazepam, verdeeld over de dag, en deze nadien zo nodig te verhogen. Gewoonlijk kan de therapeutische respons met een halve dosis bereikt worden (zie rubriek 4.4).

Pediatische patiënten

- *Adolescenten (12 tot 17 jaar)*

Het is raadzaam de dosering te verminderen afhankelijk van de leeftijd en het gewicht van de patiënt en niet meer toe te dienen dan 1 mg per kg lichaamsgewicht per dag.

De aanbevolen dosis is 10 tot 30 mg/dag en hogere dosissen tot 60 mg moeten voorbehouden worden voor de meest ernstige angststoornissen bij psychiatrische patiënten.

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van prazepam bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Gebruik van benzodiazepinen bij kinderen jonger dan 6 jaar mag enkel gebeuren na evaluatie en onder toezicht van een specialist (neuropediater, psychiater), die zelf de dosis zal bepalen. In vele gevallen beantwoordt de toediening van benzodiazepinen aan een occasionele of voorbijgaande behoefte en zal de behandeling dus van korte duur zijn.

Nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie of met lichte tot matige leverinsufficiëntie moet een dosisverlaging overwogen worden.

Wijze van toediening

In sommige gevallen kan langdurige toediening vereist zijn wegens de gezondheidstoestand van de patiënt. De arts moet elk geval van langdurig gebruik van benzodiazepinen regelmatig opnieuw evalueren. Voorzichtigheid is geboden wanneer de behandeling wordt stopgezet.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie of met lichte tot matige leverinsufficiëntie moet een dosisverlaging overwogen worden.

Duur van de behandeling

De behandeling moet zo kort mogelijk zijn. De arts moet de gezondheidstoestand van de patiënt regelmatig opnieuw evalueren en nagaan of het nodig is de behandeling voort te zetten, vooral wanneer de patiënt geen symptomen vertoont. De totale duur van de behandeling mag gewoonlijk niet langer zijn dan 8 tot 12 weken, inclusief de fase van dosisafbouw.

In sommige gevallen kan het nodig zijn om de behandeling langer dan de maximale aanbevolen periode toe te dienen. In dit geval moet de arts eerst de gezondheidstoestand van de patiënt opnieuw evalueren.

De behandeling moet met de minimale aanbevolen dosis gestart worden. De maximale dosis mag niet overschreden worden.

4.3 Contra-indicaties

- Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor andere benzodiazepinen.
- Gevallen van myasthenia gravis.
- Kinderen jonger dan 6 jaar, het gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar is voorbehouden voor zeldzame en specifieke indicaties, na evaluatie en onder controle van een specialist (neuropediater, psychiater).
- Patiënten met ernstige ademhalingsinsufficiëntie.
- Slaapapneusyndroom.
- Benzodiazepinen zijn gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie omdat ze het ontstaan van encefalopathie kunnen bevorderen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Prazepam EG wordt niet aangeraden voor psychische stoornissen en psychotische toestanden waarin angst niet één van de belangrijkste factoren is. Daarom mag prazepam bij psychosen enkel als adjuvans gebruikt worden.

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten of bij patiënten met zwakke spieren kunnen een lichte sufheid en/of een afname van het concentratievermogen, alsook een daling van de spiertonus optreden.

Bij oudere of erg verzwakte patiënten wordt aangeraden om de behandeling met een lagere dosis te starten, bijv. 10 of 15 mg prazepam, verdeeld over de dag, en deze zo nodig nadien te verhogen.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van prazepam bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Benzodiazepinen dienen niet toegediend te worden aan kinderen zonder zorgvuldige evaluatie van de noodzaak van een dergelijke toediening. De behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn. Gebruik van benzodiazepinen bij kinderen jonger dan 6 jaar is voorbehouden voor zeldzame en specifieke indicaties, na evaluatie en onder toezicht van een specialist (neuropediater, psychiater) (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties). Voor kinderen tussen 6 en 18 jaar is het aangeraden de dosis te verlagen in functie van de leeftijd en het lichaamsgewicht van de patiënt. Prazepam EG mag aan kinderen slechts voorgeschreven worden na nauwkeurige evaluatie van de indicatie. Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van Prazepam EG bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Kinderen zijn meer gevoelig voor de effecten van benzodiazepinen op het CZS, en door het nog niet volledig ontwikkelde metabolisatieschema kan de vorming van niet-actieve metabolieten onmogelijk of onvolledig zijn.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet een dosisverlaging overwogen worden.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie moet een dosisverlaging overwogen worden. Benzodiazepinen zijn gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, want zij kunnen aanleiding geven tot een encefalopathie.

Tolerantie

Benzodiazepinen kunnen aanleiding geven tot symptomen van tolerantie.

Afhankelijkheid

Gebruik van benzodiazepinen kan tot fysieke en psychische afhankelijkheid leiden. Het gevaar voor afhankelijkheid neemt toe naarmate de dosis en de duur van de behandeling toenemen.

Bovendien is dit gevaar groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholisme of drugsverslaving. In geval van een fysieke afhankelijkheid zal plotse stopzetting van de behandeling onthoudingsverschijnselen met zich brengen zoals hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, agitatie, verwardheid en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen zich manifesteren: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en fysisch contact, hallucinaties of epilepsieaanvallen.

Reboundangst: Wanneer de behandeling wordt stopgezet, kan een tijdelijk syndroom optreden waarbij de symptomen waarvoor benzodiazepinen werden voorgeschreven, in een ergere vorm terugkomen. Andere reacties kunnen zich voordoen, met name stemmingswisselingen, angst of slaapstoornissen en agitatie. Omdat het risico op onthoudings- of reboundverschijnselen groter is na plotse stopzetting van de behandeling, wordt aangeraden om de dosis geleidelijk aan te verlagen.

Geleidelijke stopzetting van de behandeling

De procedure moet duidelijk aan de patiënt worden uitgelegd.

Men moet niet alleen een fase van dosisafbouw voorzien, maar ook de patiënt over het risico op reboundverschijnselen informeren, teneinde ongerustheid over het optreden van symptomen die verband houden met stopzetting van de behandeling, ook al gebeurt deze stapsgewijs, tot een minimum te beperken.

Men moet de patiënt informeren dat deze periode onaangenaam kan zijn.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn (zie “Dosering en wijze van toediening”) en mag niet langer zijn dan 8 tot 12 weken, inclusief de fase van dosisafbouw. Als de behandeling langer dan deze periode wordt toegediend, moet de situatie opnieuw geëvalueerd worden.

Voor patiënten met een voorgeschiedenis van afhankelijkheid, zie rubriek “Bijwerkingen”.

Amnesie

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken, die gewoonlijk enkele uren na inname van het product optreedt. Om dit risico te verminderen dienen de patiënten ervoor te zorgen dat zij een ononderbroken slaap hebben van 7 tot 8 uur na de inname van het geneesmiddel (zie ook rubriek “Bijwerkingen”).

Voor patiënten met een voorgeschiedenis van afhankelijkheid, zie rubriek “Bijwerkingen”.

Epilepsie

Hoewel epileptische aanvallen na plotse stopzetting van de behandeling kunnen optreden, zal dit risico waarschijnlijk groter zijn met benzodiazepinen met een korte halfwaardetijd. Men moet hiermee rekening houden wanneer men patiënten behandelt die al epileptische aanvallen gehad hebben.

Psychiatrische en paradoxale reacties

Het is bekend dat reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, delirium, woede, nachtmerries, waanvoorstellingen, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere

gedragsstoornissen optreden bij gebruik van benzodiazepinen. Wanneer deze paradoxale reacties optreden, moet het gebruik van Prazepam EG worden stopgezet. Deze reacties komen vaker voor bij kinderen en ouderen.

Benzodiazepinen zijn niet geïndiceerd voor de primaire behandeling van psychotische stoornissen.

Benzodiazepinen mogen niet als monotherapie gebruikt worden voor de behandeling van depressie of van angst die gepaard gaat met depressie (omdat ze bij deze patiënten zelfmoord kunnen uitlokken).

Alcohol

Benzodiazepinen moeten met grote voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholisme of drugsverslaving. Voor gelijktijdig gebruik van alcohol, zie rubriek “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”.

Risico van gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van Prazepam EG en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven van sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen zoals Prazepam EG met opioïden te worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als beslist wordt Prazepam EG gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten dienen van nabij te worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen de patiënten en hun zorgverleners te informeren (waar toepasselijk) dat zij zich van deze symptomen bewust moeten zijn (zie rubriek 4.5).

Patiënten met ademhalingsaandoeningen

Wegens het risico op ernstige ademhalingsonderdrukking wordt een lagere dosis aangeraden voor patiënten met een niet-specifieke chronische ademhalingsstoornis of ademhalingsinsufficiëntie. Zie rubriek “Contra-indicaties”.

Lactose

Prazepam EG tabletten bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er wordt niet aanbevolen om Prazepam EG gelijktijdig toe te dienen met andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (bijv. fenothiazinen, narcotica, anaesthetica, anticonvulsiva, sedatieve antihistaminica, barbituraten, MAO-remmers, antidepressiva, antipsychotica, hypnotica, anxiolytica/sedativa, analgetica en alcohol). Gelijktijdig gebruik van alcohol wordt niet aanbevolen. Het sedatieve effect kan versterkt zijn als het product samen met alcohol wordt gebruikt, wat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden. Gelijktijdig gebruik van narcotische analgetica kan ook het gevoel van euforie versterken, wat tot een grotere psychische afhankelijkheid leidt.

Opioïden

Het gelijktijdige gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen zoals Prazepam EG met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden ten gevolge van het additieve kalmerende effect op het centrale zenuwstelsel. De dosering en duur van het gelijktijdige gebruik dient te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepinen en valproïnezuur blijkt het risico op psychosen te vergroten.

Gelijktijdig gebruik van cimetidine en/of omeprazol verhoogt de plasmaconcentratie van benzodiazepinen.

Er zijn farmacokinetische interacties, waarvan de klinische impact helemaal niet duidelijk is, beschreven tussen verschillende benzodiazepinen en de volgende geneesmiddelen: barbituraten, rifampicine, fenytoïne, orale anticonceptiva, isoniazide en disulfiram.

CYP3A4- en CYP450-remmers kunnen het metabolisme van prazepam remmen en de kans op toxiciteit verhogen.

Theofylline antagoneert het farmacologische effect van benzodiazepinen.

Orale anticonceptiva en hormonale substitutietherapieën kunnen de effecten van prazepam versterken omdat ze het oxidatieve metabolisme remmen, en bijgevolg de serumconcentraties van gelijktijdig toegediende benzodiazepinen die oxidatie ondergaan, verhogen. Patiënten die orale anticonceptiva nemen, moeten gecontroleerd worden op een toename van de effecten van prazepam.

Voorzichtigheid is geboden wanneer benzodiazepinen gelijktijdig met clozapine worden toegediend omdat ze bijkomende onderdrukkende effecten op het centrale zenuwstelsel kunnen veroorzaken. In zeldzame gevallen zijn ernstige verwardheid, hypotensie en ademhalingsonderdrukking waargenomen bij patiënten die gelijktijdig met of na behandeling met benzodiazepinen, clozapine toegediend kregen. Patiënten die gelijktijdig met clozapine worden behandeld, moeten eerst de helft van de normale dosis benzodiazepinen krijgen totdat er voldoende ervaring is met deze patiënt.

Wanneer buprenorfine gelijktijdig met prazepam wordt gegeven, neemt het risico op een mogelijk fatale ademhalingsonderdrukking toe. Daarom moeten de voordelen en risico's van deze combinatie zorgvuldig worden afgewogen en moet de patiënt geïnformeerd worden dat hij/zij de voorgeschreven dosissen moet respecteren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Toediening van benzodiazepinen wordt niet aanbevolen in geval van vermoede of bevestigde zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding.

Zwangerschap

Wanneer prazepam aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd wordt voorgeschreven, moet zij erop gewezen worden dat ze haar arts moet inlichten wanneer ze zwanger wil worden of al zwanger is, zodat de arts kan beslissen om de behandeling stop te zetten.

De studies die tot nu toe met prazepam werden uitgevoerd, hebben nog niet uitgewezen of er een risico op aangeboren misvormingen bestaat wanneer dit product tijdens de zwangerschap wordt gebruikt. Omdat de indicaties zelden zeer dringend zijn, is het beter om prazepam niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap toe te dienen.

Kinderen van wie de moeders benzodiazepinen hebben ingenomen tijdens de zwangerschap kunnen misvormingen vertonen. Wanneer het product om medische redenen tijdens de late fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling wordt toegediend, kunnen bij de pasgeborene hypothermie, hypotonie en ademhalingsonderdrukking optreden.

Omdat kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap benzodiazepinen hebben gebruikt, fysieke afhankelijkheid kunnen ontwikkelen, kunnen tijdens de postnatale ontwikkeling onthoudingsverschijnselen optreden.

Borstvoeding

Toediening van prazepam wordt niet aangeraden tijdens de bevalling of de periode van borstvoeding wegens het risico op hypotonie, hypothermie en zelfs onthoudingsverschijnselen bij de pasgeborene. Benzodiazepinen passeren de placentabarrière en gaan over in de moedermelk.

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

Afhankelijk van de individuele gevoeligheid voor benzodiazepinen, welke onvoorspelbaar is, kunnen sufheid en/of een afname van het concentratievermogen, amnesie, verminderde aandacht en verminderde spierfunctie alsook een daling van de spiertonus en vertraging van de reflexen optreden. Deze reacties kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Bij te weinig slaap wordt de kans op verminderde waakzaamheid groter (zie “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer de patiënt een voertuig bestuurt of gevaarlijke machines bedient, vooral in het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

De gemelde bijwerkingen worden per systeem en frequentie samengevat in onderstaande tabel. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

MedDRa SOC	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100, < 1/10$	Soms $\geq 1/1000,$ $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000,$ $< 1/1000$	Zeer zelden $< 1/10.000$
Psychische stoornissen		verwardheid, abnormaal dromen			
Zenuwstelselaandoeningen	slaperigheid	vertigo, duizeligheid, ataxie, hoofdpijn, tremor, spraakstoornissen	syncope		
Oogaandoeningen		wazig zien			
Hartaandoeningen		palpitaties			
Maagdarmstelselaandoeningen		droge mond, diverse maagdarmklachten			
Huid- en onderhuidaandoeningen		diaforese, huiduitslag	pruritis		anafylactische shock
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		artralgie	oedeem van de voeten		
Nier- en urinewegaandoeningen			diverse klachten ter hoogte van de geslachtsorganen en urinewegen		

MedDRA SOC	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, <1/10	Soms ≥1/1000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1000	Zeer zelden <1/10.000
Voortplantings- stelsel- en borstaan- doeningen				menstruatie-, ovulatie- en seksuele stoornissen	gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen		vermoeidheid, asthenie			

De volgende bijwerkingen zijn typisch voor benzodiazepinen. Ze treden meestal op in het begin van de behandeling en verdwijnen gewoonlijk naarmate de behandeling vordert.
Een dosisverlaging kan de symptomen verlichten.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Asthenie, spierzwakte, wijzigingen van het libido, zich dronken voelen.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: gewijzigde bewustzijnstoestand, geheugenstoornissen (vooral bij ouderen), kans op paradoxale reacties (vooral bij ouderen en kinderen, bijv. toegenomen slapeloosheid, agressie, agitatie, toegenomen angst en epileptische aanvallen), prikkelbaarheid, verminderde waakzaamheid, verwardheid.

Zelden voorkomende psychische stoornissen, zoals depersonalisatie, psychose, versterkte emoties of paradoxale reacties, kunnen optreden wegens snelle fluctuaties van het benzodiazepinegehalte in het bloed.

Frequentie niet bekend: Voorzichtigheid is geboden vooral bij oudere patiënten (risico op een val), gezien het spierontspannende effect van benzodiazepinen.

Lever- en galaandoeningen

Cholestase en geelzucht (zelden).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Ademhalingsonderdrukking bij patiënten met een niet-specifieke chronische ademhalingsstoornis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Agranulocytose (zelden).

Oogaandoeningen

Diplopie.

Amnesie:

Anterograde amnesie kan optreden bij gebruik van therapeutische dosissen. Het risico stijgt naarmate de dosis toeneemt. De effecten van amnesie kunnen gepaard gaan met onaangepast gedrag (zie rubriek “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Depressie

Een vooraf bestaande depressie kan manifest worden tijdens behandeling met benzodiazepinen.

Psychiatrische en paradoxale reacties

Agitatie, prikkelbaarheid, agressie, delirium, woede, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen zijn bekende reacties van behandeling met benzodiazepinen of benzodiazepineachtige producten. Deze reacties kunnen relatief ernstig zijn en treden vaker op bij ouderen.

Afhankelijkheid

Toediening van benzodiazepinen (zelfs in therapeutische dosissen) kan tot fysieke afhankelijkheid leiden. Bij stopzetting van de behandeling kunnen bijgevolg onthoudings- of reboundverschijnselen optreden (zie rubriek “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”). Er kan ook psychische afhankelijkheid optreden. Er zijn gevallen van misbruik van benzodiazepinen gemeld. Langdurig gebruik kan ongetwijfeld fysieke en psychische afhankelijkheid veroorzaken.

Omdat de halfwaardetijd van de actieve metaboliet van prazepam in het bloed zeer lang is, is het risico op het optreden van onthoudingsverschijnselen relatief klein. Verschijnselen die kunnen optreden na plotse stopzetting van langdurige behandeling met benzodiazepinen, zijn onder andere: stemmingswisselingen, (extreme) angst of slaapstoornissen, agitatie, convulsies, tremor, spier- en buikkrampen, braken, zweten, hoofdpijn, spierpijn, spanning, verwardheid en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende verschijnselen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichamelijk contact, hallucinaties of epileptische aanvallen.

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 de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering met benzodiazepinen zijn onder andere: vermoeidheid al dan niet gepaard gaand met ataxie, onvermogen om de bewegingen te coördineren en verwardheid.

Zoals bij alle gevallen van overdosering moet men er rekening mee houden dat mogelijk andere stoffen gelijktijdig werden ingenomen. Overdosering met benzodiazepinen in combinatie met alcohol, een ander geneesmiddel of in aanwezigheid van een onderliggende ziekte, kan levensbedreigend zijn.

Als een grote dosis werd geabsorbeerd, moet braken geïnduceerd worden als dit niet spontaan gebeurt, onmiddellijk een maagspoeling uitgevoerd of geactiveerde kool toegediend worden en moeten de vitale tekens van de patiënt goed gecontroleerd worden.

Als de patiënt hypotensie vertoont (hoewel dit onwaarschijnlijk is), moet dit onder controle gehouden worden door L-noradrenaline bitartraat of vaatvernauwende geneesmiddelen (bijv. metaraminol bitartraat) in te spuiten.

Flumazenil is een specifieke antagonist van benzodiazepinereceptoren, die gebruikt kan worden als adjuvans bij reanimatiemaatregelen in geval van ernstige intoxicatie met coma. Gebruik van flumazenil als antidotum is gecontraïndiceerd in volgende gevallen: gebruik van tricyclische antidepressiva, gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die epileptische aanvallen induceren, afwijkingen op het ECG zoals verlenging van het QRS-interval of QT-interval (wat wijst op gelijktijdige inname van tricyclische antidepressiva). Patiënten die met flumazenil worden behandeld, moeten gedurende een vaste periode na de behandeling gevolgd worden voor het geval dat sedatie, ademhalingsonderdrukking of een ander

residueel effect dat verband houdt met benzodiazepinen, terugkomt. De arts moet zich bewust zijn van het risico op convulsies wanneer flumazenil gecombineerd wordt met benzodiazepinen, vooral bij langdurig gebruik van benzodiazepinen of bij overdosering met cyclische antidepressiva.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anxiolytica, ATC-code: N05BA11.

Werkingsmechanisme

Prazepam is een benzodiazepinederivaat. Benzodiazepinen werken op de limbische, thalamische en hypothalamische gebieden van het centrale zenuwstelsel (CZS) en kunnen het gewenste niveau van onderdrukking van het CZS teweegbrengen, met name sedatie, hypnose, relaxatie van de skeletspieren en anticonvulsieve activiteit. Recente gegevens wijzen erop dat benzodiazepinen werken via stimulatie van het GABA-benzodiazepinereceptorcomplex (GABA = gamma-aminoboterzuur). GABA is een remmende neurotransmitter die werkt op de specifieke receptorsubtypes GABA-A en GABA-B. GABA-A is het belangrijkste receptorsubtype van het CZS en men veronderstelt dat het anxiolytische en sedatieve acties medieert.

Men denkt dat specifieke subtypes van de BNZ-receptoren (BNZ = benzodiazepine) aan GABA-A-receptoren gekoppeld zijn. Er werden drie types BNZ-receptoren in het CZS en in andere weefsels gevonden. BNZ₁-receptoren liggen in het cerebellum en de hersenschors, BNZ₂-receptoren liggen in de hersenschors en het ruggenmerg, en BNZ₃-receptoren liggen in de perifere weefsels. Men veronderstelt dat activering van de BNZ₁-receptor slaap medieert, terwijl de BNZ₂-receptor spierrelaxatie, anticonvulsieve activiteit, motorische coördinatie en geheugen bevordert.

Benzodiazepinen binden zich aan BNZ₁- en BNZ₂-receptoren, wat de effecten van GABA stimuleert. In tegenstelling tot barbituraten, die de effecten van GABA versterken door de openingstijd van de chloridekanalen te verlengen, stimuleren benzodiazepinen de effecten van GABA door de affiniteit van GABA voor de GABA-receptor te verhogen. Door binding van GABA aan de receptorsite gaat het chloridekanaal open, wat tot een hypergepolariseerd celmembraan leidt die verdere excitatie van de cel verhindert.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie/biotransformatie

Na absorptie wordt vrijwel geen prazepam in het bloed teruggevonden. De metaboliet, die door enzymatische omzetting wordt gevormd, is N-desalkylprazepam en is verantwoordelijk voor de farmacodynamische activiteit van het product.

N-desalkylprazepam is in sterke mate gebonden aan plasma-eiwitten; de vrije fractie bedraagt ongeveer 3,5%.

De piekplasmaconcentratie van deze metaboliet wordt na 4 tot 6 uur bereikt en de gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 65 uur.

Eliminatie

Deze metaboliet wordt hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden in de vorm van 3-hydroxyprazepam glucuronide en oxazepam.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden. Bij ratten leidde orale toediening van 10 mg/kg prazepam echter tot een hoger aantal hydrops foetalis en skeletmisvormingen in de staart en tot een lager lichaamsgewicht en een lager gewicht van de belangrijkste interne organen bij de jongen. Bij konijnen werden geen aangeboren afwijkingen waargenomen met orale dosissen prazepam tussen 5 en 50 mg/kg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Prazepam EG 10 mg tabletten

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat
Indigotine lak (E132)

Prazepam EG 20 mg tabletten

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat
Colloïdaal siliciumdioxide

Prazepam EG 15 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

Propyleenglycol
Diethyleenglycolmonoethylether
Natriumsaccharine
Polysorbaat 80
Menthol
Anethol
Patentblauw V (E131)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Druppels: Prazepam EG 15 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing moet binnen de 30 dagen na eerste opening worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Prazepam EG 10 mg tabletten: 20, 30, 40, 50 en 60 tabletten verpakt in blisterverpakkingen (Alu/PVC).

Prazepam EG 20 mg tabletten: 20, 50 en 60 tabletten verpakt in blisterverpakkingen (Alu/PVC).

Prazepam EG druppels: 20 ml oplossing verpakt in een container met druppelpipet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Prazepam EG 10 mg tabletten: BE342842

Prazepam EG 20 mg tabletten: BE342851

Prazepam EG 15 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing: BE342867

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2009

Datum van laatste verlenging: 23 juni 2014

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2019

Datum van herziening van de tekst: 02/2019