

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diazepam AB 2 mg tabletten
Diazepam AB 5 mg tabletten
Diazepam AB 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2 mg diazepam.
Hulpstof met bekend effect: 161.50 mg lactosemonohydraat per tablet

Elke tablet bevat 5 mg diazepam.
Hulpstof met bekend effect: 158.20 mg lactosemonohydraat per tablet

Elke tablet bevat 10 mg diazepam.
Hulpstof met bekend effect: 153.40 mg lactosemonohydraat per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Diazepam AB 2 mg tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, platte, afgeschuinde rand van ongeveer 8,8 mm, niet-omhulde tablet met de inscriptie "D" en "2" gescheiden door een breuklijn aan de ene kant en effen aan de andere kant.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses .

Diazepam AB 5 mg tabletten

Lichtgeel gekleurde, ronde, platte, afgeschuinde rand van ongeveer 8,8 mm, niet-omhulde tablet met de inscriptie "D" en "5" gescheiden door een breuklijn aan de ene kant en effen aan de andere kant.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Diazepam AB 10 mg tabletten

Lichtblauw gekleurde, ronde, platte, afgeschuinde rand van ongeveer 8,8 mm, niet-omhulde tablet met de inscriptie "D" en "10" gescheiden door een breuklijn aan de ene kant en effen 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 veroorzaken.
- Symptomatische behandeling van alcoholontwenningssverschijnselen.

Volwassenen en kinderen boven de 6 jaar

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet aan elke specifieke aandoening worden aangepast. De behandeling moet beginnen met de laagste effectieve dosis en vervolgens geleidelijk worden verhoogd totdat een optimaal effect is bereikt.

Volwassenen

Angst

- Gebruikelijke dosering: 2 mg tot 5 mg diazepam twee- tot driemaal daags.
- Maximale dosis: In ernstige gevallen kan de dosis stapsgewijs worden verhoogd tot maximaal 30 mg diazepam per dag, verdeeld over 2 tot 4 doses. Op individuele basis aangepast.
- De laagste dosis waarmee de symptomen onder controle kunnen worden gehouden, moet worden gebruikt.
- De behandeling mag niet langer dan 4 weken met de volledige dosis worden voortgezet.
- Langdurig chronisch gebruik wordt niet aanbevolen.
- De behandeling moet altijd geleidelijk worden afgebouwd. Patiënten die langdurig benzodiazepines hebben gebruikt, kunnen een langere periode nodig hebben waarin de doses worden verlaagd.

Controle van spierspasmen

- Spierspasmen: Maximaal 15 mg diazepam per dag, verdeeld over 2 tot 4 doses.
- Behandeling van spasticiteit van de bovenste motorneuronen (zoals hersenverlamming) in geselecteerde gevallen: Indien nodig kan de dosis worden getitreerd tot maximaal 60 mg diazepam per dag, verdeeld over 3 tot 4 doses.

Ontwenningssverschijnselen van alcohol

- 5 mg tot 20 mg diazepam, indien nodig eenmaal binnen 2 tot 4 uur herhaald, of 10 mg diazepam drie tot vier keer op de eerste dag. Na de eerste dag wordt de dosis indien nodig gewoonlijk verlaagd tot 5 mg diazepam drie- tot viermaal daags.
- In ernstige gevallen kan een oplaaddosismethode worden gebruikt met initiële toediening van 10 mg diazepam ieder uur totdat de patiënt licht verdoofd en asymptomatisch is, doorgaans oplopend tot 50-80 mg. De behandeling moet plaatsvinden in een ziekenhuisomgeving en de patiënt moet op passende wijze worden gecontroleerd.

Bijzondere populaties:

Individen in de volgende patiëntengroepen moeten aan het begin van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd. Controle tijdens de behandeling is essentieel om de dosering en/of de toedieningsfrequentie te minimaliseren en overdosering als gevolg van 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 alleen om dwingende medische redenen plaatsvinden. Bij kinderen kan de halfwaardetijd verlengd zijn. Het dosisniveau moet worden verlaagd en individuele aanpassingen moeten worden uitgevoerd.

- Gebruikelijke dosis: 0,1–0,3 mg/kg lichaamsgewicht per dag verdeeld over twee tot vier doses. De behandeling moet worden gestart met de laagst mogelijke dosis en geleidelijk worden verhoogd indien nodig en verdragen.

Kinderen jonger dan 6 jaar

Diazepam AB wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 jaar vanwege mogelijke slikproblemen. Voor jongere kinderen zijn mogelijk geschiktere farmaceutische vormen beschikbaar.

Mocht toediening bij kinderen jonger dan 6 jaar echter worden overwogen, dan mag dit alleen gebeuren na beslissing en onder streng medisch toezicht van een specialist (kinderarts, neuroloog, psychiater, anesthesioloog en intensivist) die de dosis zal bepalen.

Oudere patiënten

De behandeling dient te worden gestart met de laagst mogelijke dosering (2 tot 2,5 mg, één of twee keer 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 een ernstige leverfunctiestoornis mogen niet met diazepam worden behandeld vanwege het risico op hepatische encefalopathie (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. 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 ontweningsverschijnselen, gedurende een langere tijd aanhouden na staken van een langduriger behandeling van patiënten met overgewicht (zie rubriek 5.2).

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling van angst moet zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.4). De patiënt moet regelmatig opnieuw worden geëvalueerd om de noodzaak van voortgezette behandeling te beoordelen, vooral als de patiënt symptoomvrij is. Over het algemeen mag de behandeling niet langer duren dan 8 tot 12 weken, inclusief het afbouwproces.

In bepaalde gevallen kan een verlenging na de maximale behandelingsperiode noodzakelijk zijn; Als dit het geval is, mag dit niet plaatsvinden zonder herevaluatie van de status van de patiënt met speciale expertise.

De effectiviteit van langdurige behandeling (> 6 maanden) is niet beoordeeld door systematische klinische onderzoeken.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Dit geneesmiddel moet gewoonlijk in de namiddag of avond worden ingenomen.

Afbouwen

De behandeling moet altijd geleidelijk worden afgebouwd. Patiënten die langdurig benzodiazepines hebben gebruikt, kunnen een langere periode nodig hebben waarin de doses worden verlaagd.

4.3 Contra-indicaties

Diazepam AB 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 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 gebruikt worden binnen de normale range 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 diazepam met alcohol en/of middelen die het CZS remmen, 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 drugsverslaving

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

Diazepam 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 ontweningsverschijnselen 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 metaboliëten verhinderen of reduceren. Bij kinderen dient de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn.

Specifieke patiëntengroepen

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 de bloedbeeld en de leverfunctie te controleren.

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

Diazepam dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met antecedenten 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 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 ontweningsverschijnselen (zie rubriek 4.8). Deze kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, extreme angsten, gespannenheid, rusteloosheid, verwardheid en prikkelbaarheid. 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 voorbijaand 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 ontwenings-/reboundverschijnselen groter is als de behandeling plots wordt stopgezet, wordt er aanbevolen de dosering geleidelijk te verminderen.

Lactosemonohydraat

Diazepam AB bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie 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.

Opioiden

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals diazepam met opioiden 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 opiumalkaloïden 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-desmethyldiazepam, 3-hydroxydiazepam (temazepam) en oxazepam. Het oxidatieve metabolisme van diazepam wordt gemedieerd door CYP2C19 en CYP3A isoenzymen. De resultaten van *in-vivo* studies 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

Coricosteroiden

Mechanisme: chronisch gebruik van corticosteroiden 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 metabooliet, 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-desmethylmetaboliëten 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

Een grote hoeveelheid gegevens uit cohortstudies geeft aan dat blootstelling aan benzodiazepine in het eerste trimester niet gepaard gaat met een toename van het risico op ernstige misvormingen. Sommige vroege epidemiologische studies hebben echter een verhoogd risico op orale kloven aangetoond. Uit de gegevens bleek dat het risico op het krijgen van een kind met een schisis na blootstelling aan benzodiazepinen van de moeder minder dan 2/1.000 bedraagt, vergeleken met een verwacht percentage voor dergelijke afwijkingen van ongeveer 1/1.000 in de algemene bevolking. Behandeling met hoge doses benzodiazepine tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap heeft een afname van de actieve bewegingen van de foetus en een variabiliteit van het foetale hartritme aan het licht gebracht.

Wanneer de behandeling om medische redenen tijdens het laatste deel van de zwangerschap moet worden toegediend, zelfs bij lage doses, kan het floppy infant-syndroom zoals axiale hypotonie en zuigproblemen worden waargenomen die tot een slechte gewichtstoename leiden. Deze verschijnselen zijn omkeerbaar, maar kunnen 1 tot 3 weken aanhouden, afhankelijk van de halfwaardetijd van het product. Bij hoge doses kunnen bij pasgeborenen ademhalingsdepressie of apneu en hypothermie optreden. Bovendien kunnen neonatale ontweningsverschijnselen met hyperexcitabiliteit, agitatie en tremor enkele dagen na de geboorte worden waargenomen, zelfs als er geen floppy infant-syndroom wordt waargenomen. Het optreden van ontweningsverschijnselen na de geboorte hangt af van de halfwaardetijd van de stof.

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

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel inneemt. Diazepam mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij onder strikt medisch toezicht.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen menselijke gegevens.

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

De meest gemelde bijwerkingen zijn vermoeidheid, slaperigheid, verdoofde emoties en spierzwakte. Deze bijwerkingen houden meestal verband met de dosis. Ze treden voornamelijk op aan het begin van de behandeling, maar verdwijnen meestal bij herhaalde toediening.

De volgende bijwerkingen kunnen ook optreden:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Er zijn geïsoleerde gevallen van bloeddyscrasie en gevallen van agranulocytose gemeld.

Psychiatrische stoornissen

Verwarring, emotionele armoede, verminderde alertheid, depressie, verhoogd of verlaagd libido.

Psychiatrische en paradoxale reacties zoals rusteloosheid, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanvoorstellingen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere nadelige gedragseffecten. Als dergelijke symptomen optreden, moet diazepam worden stopgezet. De kans hierop is groter bij kinderen en ouderen.

Chronisch gebruik (zelfs bij therapeutische doses) kan leiden tot de ontwikkeling van fysieke afhankelijkheid. Zodra er zich lichamelijke afhankelijkheid heeft ontwikkeld, zal abrupte beëindiging van de behandeling gepaard gaan met ontweningsverschijnselen (zie rubriek 4.4). Er kan psychische afhankelijkheid optreden. Er zijn gevallen van misbruik van benzodiazepines gemeld.

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Ataxie, dysartrie, hoofdpijn, tremor, duizeligheid. Anterograde amnesie kan optreden bij gebruik van therapeutische doseringen, waarbij het risico toeneemt bij hogere doseringen. Amnestische effecten kunnen in verband worden gebracht met ongepast gedrag.

Oogaandoeningen

Diplopie, wazig zicht.

Oor- en labyrintaandoeningen

Vertigo

Hartaandoeningen

Hartfalen inclusief hartstilstand

Vasculaire aandoeningen

Hypotensie, circulatoire depressie.

Ademhalings-, thoracale en mediastinale aandoeningen

Ademhalingsdepressie inclusief ademstilstand

Gastro-intestinale aandoeningen

Nausea, droge mond, verhoogde speekselvloed, constipatie en andere gastro-intestinale stoornissen.

Hepatobiliaire aandoeningen

Geelzucht (zeer zelden)

Huid-en onderhuidaandoeningen

De meest voorkomende reacties zijn huiduitslag, netelroos, jeuk en erythemateuze uitslag.

In de meeste gevallen van ernstige huidreacties (Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse en erythema multiforme) worden de gelijktijdige medicatie en patiënten met een verminderde algemene toestand als belangrijke versturende factoren beschouwd.

Musculoskeletale-en bindweefselaandoeningen

Spierzwakte

Nier-en urinewegaandoeningen

Incontinentie, urineretentie.

Onderzoeken

Verandering van de hartslag, verhoogde transaminasen (zeer zelden) en verhoogde alkalische fosfatase in het bloed.

Letsel, vergiftiging en procedurecomplicaties

Er is een verhoogd risico op vallen en daarmee samenhangende fracturen bij oudere patiënten die benzodiazepines 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: 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 suicidepoging. 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 Diazepam AB 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. Het ademhalingdepressieve effect 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 de 1-2 uren 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).

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 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 ½-1 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 halfwaardetijd 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 (halfwaardetijd tot 48 uur). De terminale eliminatiehalfwaardetijd 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 eliminatiehalfwaardetijd kan bij pasgeborenen, ouderen en patiënten met een leverziekte langer zijn. Bij nierfalen is de halfwaardetijd van diazepam niet klinisch significant anders.

Halfwaardetijd: 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 halfwaardetijd 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 halfwaardetijd 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

Vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd bij ratten lieten een afname zien in het aantal zwangerschappen en in het aantal levende nakomelingen na orale toediening van 100 mg/kg/dag diazepam.

Studies uitgevoerd bij ratten en konijnen lieten geen teratogene effecten zien bij de nakomelingen na toediening van respectievelijk 80-300 mg/kg/dag en 20-50 mg/kg/dag diazepam. Diazepam bleek echter teratogeen te zijn bij muizen bij doses van 45-50 mg/kg, 100 mg/kg en 140 mg/kg/dag en ook bij hamsters bij doses van 280 mg/kg. Verschillende onderzoeken wezen op een zwak mutagene werking. Potentieel bij doses ver boven de therapeutische dosis voor mensen.

Het carcinogene potentieel van oraal diazepam is bij verschillende knaagdiersoorten onderzocht. Bij mannelijke muizen trad een toename van de incidentie van hepatocellulaire tumoren op. Er werd geen significante toename van de incidentie van tumoren waargenomen bij vrouwtjesmuizen, ratten, hamsters of gerbils.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat

Maïszetmeel

Gepregelatiniseerd zetmeel (Maïszetmeel)

Magnesiumstearaat

Geel ijzeroxide (E172) (enkel voor 5 mg)

FD&C Blauw Nr.1 (Briljantblauw FCF Aluminum Lake) (E133) (enkel voor 10 mg)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Diazepam AB tabletten zijn verkrijgbaar in doorzichtige PVC – aluminiumfolie blisterverpakking en witte ondoorzichtige HDPE-container afgesloten met een witte ondoorzichtige polypropyleen sluiting.

Verpakkingsgrootte:

Blisterverpakking: 10, 20, 30, 40 and 60 tabletten

HDPE verpakking: 1000 tabletten

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

Diazepam AB 2 mg (blisterverpakking) : BE662879

Diazepam AB 5 mg (blisterverpakking): BE662881

Diazepam AB 10 mg (blisterverpakking): BE662883

Diazepam AB 2 mg (container) : BE662880

Diazepam AB 5 mg (container): BE662882

Diazepam AB 10 mg (container): BE662884

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09/07/2024

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van de goedkeuring van de tekst: 07/2024