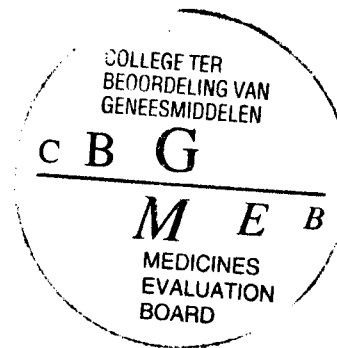


20 MEI 2004

## DIAZEPAM



### REGISTRATIEHOUDER

WISE PHARMACELTICALS  
Ham Wells Business Park  
Unit No.7. Hardicker Street  
Manchester. M1 9 2RB, U. K.

### SAMENSTELLING

Per tablet 2 mg, 5 mg of 10 mg diazepam.

### EIGENSCHAPPEN

Diazepam, een benzodiazepinederivaat, heeft anxiolytische, sederende en hypnotische eigenschappen. Tevens heeft het een spierverslappende en anticonvulsieve werking.

Na orale toediening is de resorptie goed en snel. De maximale plasmaspiegel wordt bereikt na  $\frac{1}{2}$  -  $1\frac{1}{2}$  uur. Ca. 97-99% wordt aan plasma-eiwitten gebonden. Diazepam wordt gemetaboliseerd tot de actieve metaboliëten desmethyldiazepam en oxazepam. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van diazepam bedraagt 20-54 uur, die van desmethyldiazepam. 42-120 uur en die van oxazepam  $3\frac{1}{2}$ -14 uur. Stabiele plasmaspiegels worden na 7-14 dagen bereikt.

### INDICATIES

- Symptomatische behandeling van pathologische angst en spanning.
- Slaapstoornissen.
- Spierspasmen.
- Bij acute alcoholabstinentieverschijnselen.
- Als adjuvans bij convulsies.

### CONTRA-INDICATIES

- Myasthenia gravis.
- Overgevoeligheid voor benzodiazepinen.

### GEBRUIK TIJDENS ZWANGERSCHAP EN LACTATIE

Bij het gebruik van diazepam in de zwangerschap bij de mens is melding gemaakt van congenitale afwijkingen.

Op grond van de farmacologische werking kunnen effecten (hypothermie, hypotonie en matige ademhalingsdepressie) op het kind worden verwacht, waardoor toepassing tijdens de baring slechts op strenge indicatie mag gebeuren. Diazepam kan overgaan in de moedermelk. Het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van diazepam wordt daarom ontraden.

### WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN

- Personen, die uit hoofde van hun functioneren bij voortdurende goed moeten kunnen waarnemen, waakzaam moeten zijn om de juiste beslissingen te kunnen nemen en de beschikking moeten hebben over de volledige motoriek van hun ledematen, moeten

worden gewaarschuwd dat hun capaciteiten in deze worden beïnvloed door sedatie, amnesie en spierverslapping.

- Indien minder dan 7-8 uur beschikbaar is om te slapen, is de kans op het optreden van anterograde amnesie (ook bij normale doseringen) gedurende enige tijd veel groter.
- Diazepam versterkt de werking van andere sederende middelen en alcohol.
- Zonder dat de noodzaak daartoe zeer zorgvuldig is nagegaan, dient diazepam niet bij kinderen te worden toegepast. De behandelingsduur moet tot het uiterste worden beperkt.
- Paradoxe reacties komen bij kinderen en oudere patienten vaker voor: onrust, opwinding, prikkelbaarheid, woede-aanvallen, hallucinaties.
- Ouderen en patienten met een lever- of nierfunctiestoornis dienen bij voorkeur te worden behandeld met benzodiazepinen met een korte tot middellange eliminatiehalfwaardetijd en niet met diazepam (lange halfwaardetijd). Bovendien dient dit te gebeuren met een lagere dan de gebruikelijke dosering.

Dezelfde voorzorg geldt voor patienten met een chronische respiratoire insufficiëntie met hypercapnie wegens de kans op ademhalingsdepressie, vooral 's-nachts.

- Chronisch gebruik van diazepam kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke en psychische afhankelijkheid. Hierom dient de behandeling met diazepam als anxiolyticum te worden beperkt tot ten hoogste enkele maanden, als slaapmiddel 1-2 weken, ten hoogste twee maanden, aangezien de kans op afhankelijkheid op die termijn klein is.

Na het ontstaan van fysieke afhankelijkheid gaat het staken van de behandeling gepaard met het optreden van onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit: hoofd- en spierpijn, extreme angst en spanning, slaapstoornissen, rusteloosheid, verwardheid en geïrriteerdheid.

In ernstige gevallen doen zich de volgende symptomen voor: depersonalisatie, derealisatie, hyperacusis, doofgevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties en epileptische aanvallen.

Aangezien de kans op onthoudingsverschijnselen groter is na abrupt staken van de behandeling en na langdurig gebruik van hoge doses is het aan te bevelen de behandeling uitsluitend te beëindigen, afhankelijk van de toegepaste dosering, in de loop van enkele weken.

Een eerste symptoom van het ontstaan van afhankelijkheid, vooral bij slaapstoornissen, is het optreden van "rebound"-verschijnselen, waarbij de symptomen, die aanleiding hebben gegeven tot de behandeling met diazepam, in versterkte mate terugkeren. De behandeling is dan niet te vroeg beëindigd. Het verdient ook in deze situatie aanbeveling de dosering zo mogelijk uitsluitend te verlagen en na het staken 10-14 dagen af te wachten voordat men beoordeelt of hervatting van de behandeling noodzakelijk is. Het is belangrijk de patienten op het optreden van "rebound"-fenomenen voor te bereiden om ongerustheid zoveel mogelijk te voorkomen.

- Benzodiazepinen zijn niet effectief als enige behandeling bij het optreden van psychosen.
- Zij dienen eveneens met de grootste terughoudendheid te worden toegepast bij patienten met alcohol- en/of drugsmisbruik in de anamnese in verband met het optreden of voortzetten van lichamelijke afhankelijkheid.

## INTERACTIES

Versterking van de sedatieve werking in combinatie met alcohol en psychotrope farmaca, zoals anti-psychotica (neuroleptica), hypnotica, sedativa, anti-depressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica en anaesthetica. Bij narcotische analgetica kan echter ook een versterking van de euforie optreden, die kan leiden tot versterking van de psychische afhankelijkheid. Diazepam is voor de metabolisering afhankelijk van bepaalde leverenzymen (met name cytochroom P-450). De werking van diazepam wordt versterkt door farmaca die deze enzymen remmen, zoals cimetidine en hormonale anticonceptiva. Gelijktijdig gebruik van disulfiram en diazepam kan de klaring van deze stoffen vertragen.

## DOSERING

Tijdens het begin van de behandeling moet de patient regelmatig worden gecontroleerd om zodig door verlaging van de dosering of vermindering van de toedieningsfrequentie overdosering door cumulatie te voorkomen. Ouderen en patienten met een gestoorde lever- en/of nierfunctie moeten worden ingesteld op de halve dosering.

### Als anxiolyticum

3 maal daags 2-5 mg met een maximum van 40 mg.  
Bejaarden en kinderen 1-2 maal daags 2 mg.

### Als hypnoticum

Per dag 2,5-20 mg.  
Bejaarden 2,5-5 mg per dag.

### Bij acute alcoholabstinentieverschijnselen

De eerste dag 3-4 maal 10 mg.  
Vervolgens 3-4 maal daags 5 mg zolang als nodig is.

### Bij spierspasmen

3-4 maal 2-10 mg per dag.  
Kinderen 0,12-0,8 mg/kg lichaamsgewicht per dag verdeeld over 4 giften.

## BIJWERKINGEN

Slaperigheid, afvlakking van het gevoel, verminderde waakzaamheid, verwardheid, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, spierzwakte en ataxie, dubbelzien. Deze verschijnselen doen zich vooral voor tijdens het begin van de behandeling en verdwijnen doorgaans na voortgezet gebruik.

Anterograde amnesie kan optreden bij therapeutische doseringen en die neemt toe bij hogere doseringen.

Andere bijwerkingen zijn: constipatie, opwekking van de eetlust en gewichtstoename, misselijkheid, braken, slikstoornissen, diarree, verminderde libido, huidreacties.

Bij daarvoor gevoelige personen kan een onopgemerkte depressie duidelijk worden. Vooral bij kinderen en oudere patienten kunnen zich paradoxale reacties voordoen.

Chronisch gebruik (van vooral hoge doses) kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke afhankelijkheid. Staken van de behandeling kan dan tot onthoudingsverschijnselen en "rebound"-fenomenen aanleiding geven.

## MAATREGELEN BIJ OVERDOSERING

Hoewel een overdosis benzodiazepinen over het algemeen geen levensbedreiging zal vormen, zal men steeds aan de mogelijkheid moeten denken dat er verscheidene agentia zijn ingenomen, waaronder alcohol en barbituraten. De behandeling zal hierop moeten worden afgestemd.

De behandeling bij het optreden van coma is hoofdzakelijk symptomatisch, waarbij complicaties, zoals asfyxie door het achteruitzakken van de tong of aspiratie van de maaginhoud dienen te worden voorkomen. Intraveneuze vloeistofoediening is nuttig om uitdroging te vermijden. Vooral bij combinatie met andere sedativa is ondersteuning van vitale functies, vooral van de ademhaling, van belang.

Maagspoeling kort na ingestie is zinvol, tenzij men zeker weet dat niet meer dan tienmaal de dagdosis is ingenomen, waarna actieve kool in combinatie met een laxans kan worden achtergelaten.

Wanneer bekend is dat een zeer grote hoeveelheid is ingenomen, kan dit ook na lange tijd nog effect hebben. Geforceerde diurese of hemodialyse is van weinig nut.

## VERPAKKING

Diazepam 2 mg en 5 mg tabletten worden verpakt in securitainers a 1.000 stuks.

Diazepam 10 mg tabletten worden verpakt in securitainers a 500 stuks

## BEWARING/HOUDBAARHEID

Op een koele, droge plaats, buiten invloed van licht, bewaren.

Niet te gebruiken na de op de verpakking vermelde datum.

## INSCHRIJVING

Diazepam 2mg is ingeschreven onder RVG 11686.

Diazepam 5mg is ingeschreven onder RVG 11687.

Diazepam 10mg is ingeschreven onder RVG 11688.

Januari 1987

laatste gedeeltelijke herziening betreft 6 . 71

24 AUG 2004

GOEDGEKEURD