



Naam product:
 Diazepam Sandoz 2/5/10

Naam aanvrager en plaats vestiging:
 Sandoz B.V..
 Postbus 10332
 1301 AH Almere

Samenstelling:
 Diazepam Sandoz 2, 5 en 10 tabletten bevatten respectievelijk 2, 5 en 10 mg diazepam per tablet

Eigenschappen:
 Diazepam vermindert angst en spanning. Daarnaast heeft diazepam slaapinducerende, anticonvulsieve en spierrelaxerende eigenschappen (remming spinale reflexen).
 Farmacokinetiek:
 Absorptie: Na orale toediening wordt diazepam snel en praktisch volledig geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt 30-90 minuten na inname bereikt.
 Distributie en eliminatie: Na het bereiken van de maximale plasmaconcentratie daalt de concentratie eerst snel en later langzaam. De aanvankelijke snelle daling is het gevolg van de snelle en ruime verdeling van diazepam over het lichaam (de distributiehelfwaardetijd bedraagt ca. 3 uur). De eliminatiehelfwaardetijd bedraagt ongeveer 48 uur. Herhaald gebruik leidt tot accumulatie van diazepam en metabolieten. Steady-state-concentraties worden na ca. 5-8 dagen bereikt. De plasma eiwitbinding van diazepam is 98%.
 Metabolisme: diazepam wordt in het lichaam vrijwel geheel gemetaboliseerd. De voornaamste farmacologisch actieve metabolieten zijn desmethyldiazepam ($t_{1/2\beta} = 40-100$ uur), temazepam en oxazepam. Deze metabolieten worden als glucuroniden geëlimineerd, hoofdzakelijk via de nieren. Bij pasgeborenen, ouderen en patiënten met leverfunctiestoornissen kan de eliminatiehelfwaardetijd verlengd zijn. Bij deze groepen kan het bereiken van een steady-state-level langer op zich laten wachten. Diazepam en zijn metabolieten passeren de bloed-hersenbarrière en de placenta. Ze worden ook teruggevonden in de moedermelk, in concentraties ongeveer tien keer lager dan in plasma.

Indicaties

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

Contra-indicaties:

Myasthenia gravis.
 Overgevoeligheid voor benzodiazepinen.

Bijwerkingen:

Slaperigheid overdag, afvlakking van het gevoel, verminderde waakzaamheid, verwardheid, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, spierzwakte, ataxie en 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 dit neemt toe bij hogere doseringen. Hiermee moet rekening worden gehouden bij te vroeg ontwaken (zie "Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen").
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 manifest worden. Vooral bij kinderen en oudere patiënten kunnen zich paradoxale reacties voordoen (zie "Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen"). 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 (zie "Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen").

Gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie:

Over het gebruik van diazepam tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te kunnen beoordelen. Dierproeven hebben tot dusver geen aanwijzing voor schadelijkheid opgeleverd. Een verhoogd risico van congenitale afwijkingen die in verband worden gebracht met het gebruik van diazepam gedurende het eerste trimester van de zwangerschap, is in verschillende onderzoeken gesuggereerd. Op grond van de farmacologische werkzaamheid van benzodiazepinen kunnen ook na het gebruik van diazepam effecten zoals hypothermie, hypotonie en matige ademhalingsdepressie op het kind worden verwacht, waardoor toepassing gedurende de laatste weken vóór de baring en tijdens de baring slechts op strenge indicatie mag plaatsvinden. Langdurig gebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot het optreden van onthoudingsverschijnselen bij de pasgeborene. Diazepam gaat over in de moedermelk. Het is daarom aan te bevelen de borstvoeding te staken, als regelmatige inname noodzakelijk is.

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 deze te verantwoorden, 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 diazepam wordt ingenomen wanneer minder dan 6-8 uur beschikbaar is om te slapen, is de kans op het optreden van anterograde amnesie (ook bij normale dosering) gedurende enige tijd veel groter.

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.

Paradoxale reacties komen bij kinderen en oudere patiënten vaker voor: onrust, opwinding, prikkelbaarheid, woede-aanvallen, hallucinaties.

Ouderen en patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis dienen te worden behandeld met een lagere dan de gebruikelijke dosering. Dezelfde voorzorg geldt voor patiënten met een chronische respiratoire insufficiëntie met hypercapnie, wegens de kans op ademhalingsdepressie, vooral 's nachts.

Chronisch gebruik van benzodiazepinen kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke en psychische afhankelijkheid. Vooral de hoogte van de dosering en de behandelingsduur zijn naast persoonlijkheidsfactoren van belang. Hierom dient de

behandeling bij voorkeur te worden beperkt tot het hoogst noodzakelijke: 1-2 weken, in het uiterste geval 2 maanden

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, doof gevoel 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. Er zijn aanwijzingen dat bij benzodiazepinen met een korte halfwaardetijd de onthoudingsverschijnselen zich ook reeds binnen het doseringsinterval kunnen manifesteren, vooral bij hoge dosering. Een eerste symptoom van het ontstaan van afhankelijkheid bij het staken, vooral bij slaapstoornissen, is het optreden van "rebound"-verschijnselen, waarbij de symptomen die aanleiding hebben gegeven tot de behandeling met een benzodiazepine 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 patiënten op het optreden van "rebound"-fenomenen voor te bereiden om ongerustheid zoveel mogelijk te voorkomen. Er moet worden ontraden de therapie van de ene dag op de andere bij een gelijkblijvend doseringsinterval om te schakelen van een benzodiazepine met een lange naar een benzodiazepine met een korte halfwaardetijd. Door de over het algemeen kortere werkingsduur zullen toch onthoudingsverschijnselen tot uiting kunnen komen. Het is dan beter de therapie met het oorspronkelijke middel uit te sluiten en gedurende 10-14 dagen geheel te staken.

Benzodiazepinen zijn niet effectief als enige behandeling bij het optreden van psychosen.

Benzodiazepinen dienen eveneens met de grootste terughoudendheid te worden toegepast bij patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik in de anamnese, in verband met het optreden of voortzetten van lichamelijke afhankelijkheid.

Invloed op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken:

Het reactievermogen (rijvaardigheid, bedienen van machines) en het vermogen tot beoordelen (goed waarnemen, nemen van de juiste beslissingen) kan nadelig worden beïnvloed (zie ook "Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen").

Interacties:

Versterking van de sedatieve werking in combinatie met alcohol en psychotrope farmaca, zoals antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, sedativa, antidepressiva, 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 diazepam vertragen.

Dosering en wijze van gebruik:

Gemiddelde dosering voor de ambulante behandeling: 3 maal 2 mg daags. Bejaarden en patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornissen 2 maal 2 mg daags.

Slaapstoornissen: 5-30 mg 's avonds. Aanbevolen wordt met de lage dosering te beginnen. Klinische behandeling van pathologische angst en spanning: 3 maal 10 tot 3 maal 20 mg daags. De hoge dosering (3 x 20 mg) mag slechts zeer kort worden toegepast (1 week). Spierspasmen: 10-30 mg daags. Bij personen, die een beroep uitoefenen, verdient het aanbeveling een hoofddosis (5 mg) 's avonds en 1-2 kleinere doses (2 mg) overdag toe te dienen.

Symptomen bij en behandeling van overdosering:

Hoewel een overdosis over het algemeen geen levensbedreiging zal vormen, zal men steeds aan de mogelijkheid moeten denken dat 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. Toediening van een benzodiazepine-antagonist kan aangewezen zijn. 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. Cave ademhalingsdepressie. 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.

Bewaring en houdbaarheid:

Bij kamertemperatuur (15-25°C) bewaard op een droge en donkere plaats in de originele verpakking, zijn Diazepam Sandoz tabletten houdbaar tot de op de verpakking aangegeven datum.

Verpakkingen:

500 tabletten in flacon.
30 en 300 tabletten in stripverpakking.

RVG-nummer:

In het register ingeschreven onder:

Diazepam Sandoz 2, tabletten 2 mg,	RVG 12490
Diazepam Sandoz 5, tabletten 5 mg,	RVG 12491
Diazepam Sandoz 10, tabletten 10 mg,	RVG 12492

Datering: maart 2005

Sandoz en het beeldelement zijn geregistreerde handelsmerken van Novartis.

laatste gedeeltelijke herziening I

8 AUG 2005

GOEDGEKEURD

Kopie SPK schöne versie