

## SAMENVATTING PRODUCTEIGENSCHAPPEN

### **1 Naam van het geneesmiddel**

Diazepam Katwijk rektiole 5 mg, oplossing voor rectaal gebruik 5 mg / 2,5 ml

### **2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling**

Diazepam 5 mg in 2,5 ml

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### **3 Farmaceutische vorm**

Oplossing voor rectaal gebruik.

Heldere, kleurloze of licht-gelige oplossing in een tube.

### **4 Klinische gegevens**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Epileptische- en koortsconvulsies; ter verlichting van spierspasme veroorzaakt door tetanus; ter sedatie bij kleine chirurgische en tandheelkundige ingrepen, aanvangsbehandeling bij angst en agitatie, indien de stoornis ernstig of invaliderend is of bij het individu extreme angst veroorzaakt. Diazepam Katwijk rektiole 5 mg, oplossing voor rectaal gebruik 5 mg/ 2,5 ml gebruik kan bij deze indicaties worden gebruikt wanneer een snel effect vereist is maar intraveneuze injectie onpraktisch of ongewenst is.

Diazepam Katwijk rektiole 5 mg, oplossing voor rectaal gebruik 5 mg/ 2,5 ml gebruik is bijzonder geschikt voor de onmiddellijke behandeling van convulsies bij kinderen.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Alleen voor rectale toediening.

De tubes zijn alleen voor éénmalige toediening.

De gebruikelijke dosering is 0,25 - 0,5 mg/kg. Dosering hangt af van leeftijd en gewicht, en individuele respons. Diazepam Katwijk rektiole 5 mg, oplossing voor rectaal gebruik 5 mg/ 2,5 ml gebruik is eveneens beschikbaar in eenheidsdoseringen van 10 mg. Voor dosering van 10 mg wordt Diazepam Katwijk rektiole 10 mg, oplossing voor rectaal gebruik 10 mg/ 2,5 ml aanbevolen. Aangezien Diazepam Katwijk rektiole in eenheidsdoseringen van 5 en 10 mg voorkomt wordt de dosering verkregen door naar boven afronden.

Aanbevolen dosering:

#### Kinderen:

Onder de 10 kg ( onder de één jaar ): niet aanbevolen.

10 tot 15 kg ( 1 tot 3 jaar ) : één tube van 5 mg. Tube halverwege inbrengen, tot de merkstreep op het spuitstuk.

Boven de 15 kg ( boven de 3 jaar ) : één tube van 10 mg.

Volwassenen:

twee tubes à 10 mg

Als men na 10 minuten geen respons ziet, kan men de dosering bij kinderen herhalen of bij volwassenen een extra tube Diazepam 10 mg rectale oplossing toedienen. De dosering kan om de 12 uur herhaald worden. In het geval er hogere aanvangsdoseringen of herhaalde toediening plaatsvindt, moet de ademhaling gecontroleerd worden.

Als de convulsies dan nog niet onder controle zijn, moeten andere anti-convulsieve maatregelen genomen worden.

Bejaarde en verzwakte personen mogen niet meer dan de helft van de normale volwassenen dosis toegediend krijgen.

Ook bij patiënten met lever-of nierfunctiestoornis kan dosisreductie noodzakelijk zijn. De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk gehouden worden. Men moet de laagst mogelijke dosering aanhouden om de symptomen onder controle te houden. De patiënt moet regelmatig beoordeeld worden en het belang van voortzetting van de behandeling moet geëvalueerd worden, met name wanneer de patiënt symptoom-vrij is.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Bekende overgevoeligheid voor benzodiazepines of een van de overige hulpstoffen.

Myasthenia gravis.

Ernstige respiratoire insufficiëntie.

Slaapapnoesyndroom

Ernstige Leverinsufficiëntie

Omdat Diazepam Katwijk rektiole 5 mg, oplossing voor rectaal gebruik 5 mg/ 2,5 ml benzylalcohol bevat, mag het product niet worden gegeven aan premature baby's.

#### **4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voorzichtigheid is geboden met het gebruik van Diazepam bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen, chronische longinsufficiëntie, glaucoom of organische hersenafwijkingen, met name arteriosclerose.

Diazepam kan de werking van andere CZS-depressiva versterken; simultaan gebruik moet worden vermeden.

Evenals bij andere benzodiazepinen, kan het gebruik van diazepam gepaard gaan met anterograde amnesie. Het mag niet worden gebruikt bij gevallen van verlies of in het rouwproces, omdat het de psychologische verwerking kan remmen.

Diazepam wordt niet aanbevolen bij de initiële behandeling van een psychotische ziekte. Diazepam mag niet worden gebruikt bij fobieën of obsessies, noch als monotherapie voor de behandeling van depressie of angst samen met depressie. In deze groep patiënten bestaat er een kans op precipitatie van suïcidale neigingen. Diazepam moet met extreme voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verleden van alcohol- of drugsmisbruik.

Zoals met andere benzodiazepinen moet uiterste voorzichtigheid worden betracht met het voorschrijven van diazepam voor patiënten met een gestoorde persoonlijkheid. De ontremmende werking van benzodiazepinen kan zich uiten als de precipitatie van suïcide bij

patiënten met depressie of met agressief gedrag jegens zichzelf en anderen.

Diazepam mag niet worden gegeven aan kinderen zonder zorgvuldige beoordeling van de noodzaak om dat te doen, de duur van de behandeling moet tot een minimum beperkt worden. Ouderen moeten een verlaagde dosering krijgen (zie dosering). Een lagere dosering wordt ook aanbevolen voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie vanwege het risico voor respiratoire depressie. Diazepam is niet geïndiceerd om patiënten te behandelen met ernstige hepatische insufficiëntie omdat encephalopathie kan ontstaan.

Het verslavingspotentieel van diazepam is laag zolang het gebruik beperkt blijft tot korte perioden. Onttrekkingsverschijnselen kunnen gedurende slechts korte tijd voorkomen bij normaal gebruik van therapeutische doses, en kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en irritatie. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: de-realisatie, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid en tintelen van de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en fysiek contact, hallucinaties of epileptische aanvallen. Dit moet in overweging genomen worden bij de behandeling van patiënten gedurende meer dan een paar dagen.

Rebound insomnia en angst kan optreden bij het stoppen van de behandeling: een transiënt syndroom bij het stoppen van de behandeling waarbij de symptomen, die hebben geleid tot het gebruik van benzodiazepine, terugkomen in een verergerde vorm.

Dit kan vergezeld gaan met andere reacties zoals, stemmingswisselingen, angst of slaapstoornissen en rusteloosheid. Vanwege het hogere risico op onttrekkings- en rebound verschijnselen na het abrupt staken van de behandeling wordt geadviseerd de dosering langzaam af te bouwen.

Enige vermindering van effectiviteit van het hypnotische effect van benzodiazepinen kan zich ontwikkelen na herhaald gebruik van enkele weken.

Als benzodiazepines met een lange halfwaardetijd worden gebruikt is het van belang te waarschuwen voor het gebruik van een benzodiazepine met een korte halfwaardetijd, aangezien zich dan onttrekkingsverschijnselen kunnen voordoen.

### **Amnesie**

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Dit gebeurt veelal enkele uren na inname van het product. (zie ook ongewenste neven effecten)

### **Psychiatrische en paradoxale reacties**

Reacties als rusteloosheid, agitatie, irritatie, agressiviteit, waanideeën, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, onaangepast gedrag en andere gedragsveranderingen zijn aangetoond tijdens het gebruik van benzodiazepines. In dit geval moet de behandeling worden stopgezet. Bovengenoemde reacties zullen eerder bij kinderen en ouderen voorkomen.

Diazepam Katwijk rektiole 5 mg, oplossing voor rectaal gebruik 5 mg/ 2,5 ml gebruik bevat meer dan 10 % alcohol.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Versterkte sedatie of respiratoire en cardiovasculaire depressie kan voorkomen als diazepam samen wordt gegeven met andere geneesmiddelen met CZS-depressieve eigenschappen (bv. antipsychotica, anxiolytica, sedativa, antidepressiva, hypnotica, narcotische analgetica, anaesthetica, antiëpileptica en sederende antihistaminica) of met middelen die met het

metabolisme interfereren via leverenzymen (bv. isoniazide, disulfiram, cimetidine, omeprazol, orale anticonceptiva). Het is aangetoond dat cimetidine en omeprazol de klaring van benzodiazepinen vertragen en de werking ervan kunnen potentiëren, terwijl bekende inductoren van leverenzymen als bv. rifampicine de klaring van benzodiazepinen kunnen versnellen.

Het sederende effect kan worden versterkt in combinatie met alcohol. Dit beïnvloedt de rijvaardigheid of het gebruik van machines. Gelijktijdige inname van alcohol wordt afgeraden.

Het metabolisme van diazepam wordt versneld door theophylline en roken.

Diazepam kan interactie vertonen met andere via de lever gemetaboliseerde geneesmiddelen, met als gevolg inhibitie (levodopa) of potentiëring (fenytoïne, spierrelaxantia).

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen gegevens over de veiligheid van diazepam in de zwangerschap. Diazepam moet niet in de zwangerschap worden gebruikt, in het bijzonder in het eerste en derde trimester tenzij het voordeel opweegt tegen het nadeel.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts indien zij zwanger willen worden of denken in verwachting te zijn.

Het lijkt erop dat de kans op congenitale afwijkingen bij mensen door gebruik van benzodiazepinen in therapeutische doses klein is, hoewel een gering aantal epidemiologische onderzoeken heeft gewezen op een verhoogd risico van gespleten gehemelte. Er bestaan *case reports* van congenitale afwijkingen en mentale retardatie in prenataal blootgestelde kinderen na overdosering en intoxicatie met benzodiazepinen.

Als het product in de laatste fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling in een hoge dosis of in herhaalde lage doses wordt toegediend, kunnen hypothermie, hypotonie, matige respiratoire depressie en slecht zuigen in de neonaat (*floppy infant syndrome*) en onregelmatige foetale hartslag worden verwacht, gezien de farmacologische werking van het geneesmiddel.

Het chronisch gebruik van benzodiazepinen bij zwangeren gedurende de laatste maanden van de zwangerschap kan bij pasgeborenen een lichamelijke afhankelijkheid ontwikkelen en lopen enig risico op het krijgen van onttrekkingsverschijnselen in de postnatale periode.

Diazepam wordt in de moedermelk uitgescheiden en daarom moet het gebruik ervan tijdens de lactatie worden vermeden.

Diazepam Katwijk rektiole 5 mg, oplossing voor rectaal gebruik 5 mg/ 2,5 ml bevat benzylalcohol. Benzylalcohol kan de placenta passeren. Er moet rekening gehouden worden, na toediening van Diazepam Katwijk rektiole 5 mg, oplossing voor rectaal gebruik 5 mg/ 2,5 ml vóór of tijdens de bevalling, op mogelijke toxiciteit bij premature baby's.

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

Sedatie, geheugenverlies, verminderde concentratie en verminderde musculaire functie kunnen de bediening van machines en het rijden nadelig beïnvloeden. Als de duur van slapen te kort is, is de kans op verminderde alertheid groter. Patiënten onder behandeling met Diazepam Katwijk rektiole 5 mg, oplossing voor rectaal gebruik 5 mg/ 2,5 ml mogen niet rijden of machines bedienen tot ten minste 24 uur na toediening van de laatste dosering.

## 4.8 Bijwerkingen

Vooraf oudere of verzwakte patiënten zijn ontvankelijk voor bijwerkingen en dienen met lagere doses te worden behandeld.

### **Cardiovasculaire stoornissen**

Zelden: hypotensie, bradycardie en pijn op de borst.

### **Bloed en lymfatisch systeem stoornissen**

Zelden: bloedbeeld veranderingen inclusief trombocytopenie

### **Oog stoornissen**

Vaak: dubbelzien

Zelden: andere visuele stoornissen

### **Muscoskeletale, weefsel en bot stoornissen**

Vaak: spierzwakte

### **Psychische stoornissen**

Vaak: verminderde waakzaamheid, vervlakking van emoties, verwardheid, anterograde amnesie en paradoxale reacties\*.

In daarvoor ontvankelijke patiënten kan een onopgemerkte depressie manifest worden.

### **Centrale zenuwstelsel stoornissen**

Vaak: sedatie, slaperigheid, duizeligheid ( met het risico van vallen bij ouderen), ataxie.

Zelden: droge mond, onduidelijk spreken, tremor, vermoeidheid en kater-effect.

### **Gastro-intestinale stoornissen**

Zelden: Misselijkheid, braken, epigastrische pijn, obstipatie, diarree.

### **Hepato-biliaire stoornissen**

Zelden: choleostatische geelzucht, hepato-cellulaire geelzucht

### **Huid en onderhuid aandoeningen**

Zeer zelden: allergische huidreacties, waaronder urticaria en angio-oedeem

### **Nier en blaas stoornissen**

Zelden: urine retentie

### **Voortplantingssysteem en borstafwijkingen**

Zelden: libido veranderingen en menstruele stoornissen

### **Ademhalingssysteem**

Zelden: laryngo-spasmen, ademhalingsdepressie en apneu

### **Algemene stoornissen**

Zelden: toename van de eetlust

Het gebruik van dit geneesmiddel ( zelfs in therapeutische doses) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid: het staken van de behandeling kan resulteren in ontwenningsverschijnselen of "rebound phenomena" (zie waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik). Psychische afhankelijkheid kan voorkomen. Misbruik van benzodiazepines is voorgekomen.

\* Paradoxale reacties (rusteloosheid, agitatie, irritatie, instabiliteit, agressiviteit, woedeaanvallen, waanideeën, nachtmerries, psychoses, hallucinaties,

onaangepast gedrag) zijn bekend bij het gebruik van benzodiazepines en zullen eerder bij ouderen en kinderen voorkomen.

#### **4.9 Overdosering**

##### *a) Symptomen*

Een overdosis manifesteert zich in de regel in de vorm van centraal zenuwstelsel depressie variërend van slaperigheid tot coma. In milde vormen, zijn de symptomen herkenbaar als slaperigheid, verwardheid en lethargie, in ernstiger vormen komen voor, ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie, zelden coma en zeer zelden dood.

##### *b) Behandeling*

In het behandelen van een overdosering van welk geneesmiddel dan ook, moet altijd gedacht worden aan het feit dat er meerdere middelen ingenomen kunnen zijn. Bij orale ingestie van een overdosis moet (binnen een uur) braken worden geïnduceerd, als de patiënt bij bewustzijn is. Indien de patiënt niet bij bewustzijn is en er vindt een maaglediging plaats dan moet de luchtweg beschermd worden. Als er geen verbetering optreedt bij het ledigen van de maaginhoud moet geactiveerde kool toegediend worden teneinde de absorptie te verminderen. De behandeling is symptomatisch. Ademhaling, hartslag, bloeddruk en lichaamstemperatuur moeten worden gecontroleerd, en ondersteunende maatregelen genomen om de cardiovasculaire en respiratoire functies te handhaven. Flumazenil is geïndiceerd om het centraal depressieve effect van benzodiazepinen tegen te gaan.

### **5 Farmacologische eigenschappen**

Anti-epilepticum (N03AE)

Anxiolyticum (N05BA)

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Diazepam is een psychotroop middel van de klasse 1,4-benzodiazepinen met als duidelijke eigenschappen onderdrukking van spanning, agitatie en angst alsmede sedatieve en hypnotische effecten. Bovendien toont diazepam spierverslappende en anticonvulsieve eigenschappen. Het wordt gebruikt bij de kortdurende behandeling van angst en spanningstoestanden, als sedativum en premedicatie, bij de behandeling van spierspasmen en voor het beheersen van alcoholonttrekkingsverschijnselen.

Diazepam bindt aan specifieke receptoren in het centrale zenuwstelsel en bepaalde perifere organen. De benzodiazepinereceptoren in het CZS lijken in hun functie erg op de receptoren van het GABA-ergische transmittersysteem. Na binding aan de benzodiazepinereceptor versterkt diazepam de inhibitoire werking van de GABA-ergische transmissie.

#### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na rectale toediening van de oplossing wordt diazepam snel en vrijwel geheel vanuit het rectum geabsorbeerd.

De therapeutische werking begint binnen enkele minuten na rectale toediening. De snelheid van

de stijging in serumconcentratie na rectale toediening komt ruwweg met die na een intraveneuze dosis overeen, maar maximale plasmaspiegels zijn lager na toediening van de oplossing voor rectaal gebruik dan na intraveneuze toediening. Bij volwassenen worden maximale plasmaconcentraties na toediening van 10 mg diazepam in rectale oplossing na ongeveer 10-30 minuten bereikt (ca. 150 - 400 ng/ml).

Diazepam is in hoge mate eiwitgebonden (95 -99 %). Het distributievolume ligt tussen 0,95 en 2 l/kg, afhankelijk van de leeftijd. Diazepam is lipofiel en dringt snel in de cerebrospinale oplossing door. Diazepam en zijn voornaamste metaboliet, N- desmethyldiazepam, passeren de placenta en worden in de moedermelk uitgescheiden.

Diazepam wordt voornamelijk in de lever afgebroken. Zijn metabolieten, N- methyldiazepam (nordiazepam), temazepam en oxazepam, die in de urine als glucuroniden verschijnen, zijn ook farmacologisch actief. Slechts 20 % van de metabolieten wordt in de eerste 72 uur in de urine waargenomen.

Diazepam heeft een bi-fasische halfwaardetijd met een snelle initiële distributiefase, gevolgd door een verlengde terminale eliminatiefase van 1 - 2 dagen. Voor de actieve metabolieten N-desmethyldiazepam, temazepam en oxazepam zijn de halfwaardetijden respectievelijk 30 - 100 uur, 10 - 20 uur en 5 - 15 uur.

Excretie is voornamelijk renaal en voor een deel ook biliaal. Dit is afhankelijk van zowel leeftijd als ook van de lever- en nierfunctie.

Metabolisme en eliminatie bij de neonat zijn beduidend trager dan bij kinderen en volwassenen. Bij ouderen is de eliminatietijd met een factor 2 tot 4 verlengd. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de eliminatietijd ook verlengd. Bij patiënten met leveraandoeningen (cirrose, hepatitis) is de eliminatie tijd verlengd met een factor 2.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Onderzoek naar chronische toxiciteit bij dieren heeft geen bewijs voor door het middel geïnduceerde veranderingen opgeleverd. Er is geen dieronderzoek bekend over langere tijd naar het carcinogene potentieel van diazepam. Verscheidene onderzoeken duiden op een zwak mutageen potentieel bij doses ver boven de therapeutische dosis voor mensen.

Locale tolerantie is onderzocht na enkelvoudige en herhaalde toediening in de conjunctivaalzak bij konijnen en het rectum bij honden. Slechts minimale irritatie werd waargenomen. Er waren geen systemische gevolgen.

## **6 Farmaceutische gegevens**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Benzylalcohol  
Ethanol (96 %)  
Propyleenglycol  
Benzoëzuur  
Natriumbenzoaat  
Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen bekend.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaar temperatuur niet boven 25 °C

Kortdurende blootstelling aan hogere temperaturen (b.v. bij spoedgevallen) heeft geen nadelige gevolgen.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Verpakking à 2 of 5 tubes. Elke tube bevat 2,5 ml oplossing.

De tubes zijn vervaardigd van polyethyleen met een lage dichtheid.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Verwijder de folie pas direct voor gebruik

De oplossing wordt rectaal toegediend. Volwassenen liggen in de laterale positie; kinderen in de laterale positie of op de buik.

- a) Scheur de folieverpakking open. Schroef de dop los en verwijder deze.
- b) Breng het spuitstuk volledig in het rectum. Bij kinderen onder 15 kg slechts halverwege inbrengen. Houd de tube met het spuitstuk naar beneden gericht. De inhoud van de tube moet geheel uitgeknepen worden door stevige druk met duim en wijsvinger.
- c) Om terugzuigen te voorkomen, in de tube blijven knijpen tot deze uit het rectum teruggetrokken is. Druk de billen van de patiënt korte tijd tegen elkaar.

## **7 Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214  
D-22335 Hamburg  
Duitsland

## **8 Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen**

Diazepam Katwijk rektiole 5 mg, oplossing voor rectaal gebruik 5 mg/ 2,5 ml RVG 19798

## **9 Datum van goedkeuring / vernieuwing van de vergunning**

Datum van inschrijving: 17 september 2001

Datum van herregistratie: 17 september 2006

**10 Datum van herziening van de samenvatting**

Laatste volledige herziening: 25 februari 2008