



DIAZEPAM APOTEX 2/5/10 mg

RVG 50280/50281/50282

Version 2010_05

Module 1.3.1.1

SPC

Page 1 of 6

1.3.1.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diazepam Apotex 2 mg, tabletten
Diazepam Apotex 5 mg, tabletten
Diazepam Apotex 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diazepam Apotex 2, 5 en 10 mg, tabletten bevatten per tablet 2, 5 respectievelijk 10 mg diazepam per tablet.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Pathologische angst en spanning, slaapstoornissen, spierspasmen, adjuvans bij convulsies en onthoudingsverschijnselen bij acuut staken van alcoholgebruik.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Tijdens het begin van de behandeling moet regelmatig worden gecontroleerd of verlaging van de dosering of vermindering van de toedieningsfrequentie mogelijk is om overdosering door cumulatie te voorkomen.

Pathologische angst en spanning

Volwassenen: 2 tot 5 mg driemaal per dag; zo nodig tot 10 mg viermaal per dag.

Kinderen, patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornissen en bejaarden: 2 mg één- tot tweemaal per dag.

Klinische behandeling: 10 tot 20 mg 3 maal per dag, waarbij 60 mg per dag maximaal 1 week toegepast mag worden.

Slaapstoornissen

Volwassenen: 2,5 tot 20 mg 's avonds.

Patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornissen en bejaarden 2,5 tot 5 mg.

Onthoudingsverschijnselen bij acuut staken van alcoholgebruik

Volwassenen: de eerste dag 10 mg 3 tot 4 maal per dag. Daarna 5 mg 3 tot 4 maal per dag zolang nodig is.

Adjuvans bij convulsies

Volwassenen: 2 tot 10 mg 2 tot 4 maal per dag.

Spierspasmen

Volwassenen: 2 tot 10 mg 3 tot 4 maal per dag.

Kinderen: 0.12 tot 0.8 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 3 tot 4 doses.



Ouderen en patiënten met een gestoorde lever- en/of nierfunctie moeten op een halve dosering ingesteld te worden.

De tabletten moeten met een ruime hoeveelheid water worden ingenomen.

4.3. Contra-indicaties

Myasthenia gravis.

Overgevoeligheid voor benzodiazepinen.

4.4. Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Indien diazepam wordt toegepast als 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 potentiëert de werking van andere sederende middelen en alcohol (zie Interacties).

Diazepam dient niet bij kinderen te worden toegepast zonder dat de noodzaak daartoe zeer zorgvuldig is nagegaan; de behandelingsduur moet tot het uiterste worden beperkt. Paradoxe reacties komen bij kinderen en oudere patiënten vaker voor. Dit uit zich in de vorm van onrust, opwinding, prikkelbaarheid, woede-aanvallen, hallucinaties.

Ouderen en patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen dienen bij voorkeur te worden behandeld met benzodiazepinen met een korte tot middellange eliminatiehalfwaardetijd en bovendien 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 kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke en psychische afhankelijkheid van het desbetreffende produkt. Vooral de hoogte van de doseringen de behandelingsduur zijn naast persoonlijkheidsfactoren van belang. Hierom dient de behandeling met een benzodiazepine als anxiolyticum te worden beperkt tot ten hoogste enkele maanden, met een benzodiazepine als slaapmiddel tot 1-2 weken, ten hoogste 2 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, 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, 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 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 behandeling 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, behandeling van depressie of angst samen met depressie. In deze groep patiënten bestaat er een kans op precipitatie van suïcidale neigingen.

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Potentiëring van de sedatieve werking in combinatie met alcohol en psychotrope farmaca, zoals antipsychotica (neuroleptica), anxiolytica, hypnotica, sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica en anaesthetica. Bij narcotische analgetica kan echter ook een potentiëring van de euforie optreden, die kan leiden tot versterking van de psychische afhankelijkheid.

De werking van diazepam wordt versterkt door farmaca die een sterke remming van leverenzymen veroorzaken (met name cytochroom P-450), zoals cimetidine en hormonale anticonceptiva.

Gelijktijdig gebruik van disulfiram en diazepam kan de klaring van diazepam vertragen.

De klaring van diazepam wordt versnelt bij gelijktijdig gebruik van rifampicine.

Er zijn aanwijzingen dat diazepam de werking van levodopa kan verminderen.

4.6. Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Bij gebruik van diazepam tijdens de zwangerschap (vooral in het eerste trimester) bij de mens is melding gemaakt van congenitale afwijkingen. Gebruik tijdens zwangerschap is daarom af te raden. Op grond van farmacologische werkzaamheid kunnen effecten (hypothermie, hypotonie, hyporeflexie, verminderde zuigreflex 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 gebeuren.

Diazepam en zijn metabolieten gaan over in de moedermelk. De concentratie in de moedermelk is ongeveer 10x lager dan in plasma. Het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van diazepam wordt daarom ontraden.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het bedienen van machines

Personen die uit hoofde van hun functioneren bij voortdurend 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 (zie ook Waarschuwingen en voorzorgen). Alcohol kan dit effect versterken.

4.8. 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.

Anterogade amnesie kan optreden bij therapeutische doseringen. De amnesie kan enkele uren tot een dag aanhouden. De kans op anterograde amnesie neemt toe bij hogere doseringen. Vooral bij slaapmiddelen moet hiermee rekening worden gehouden als er minder dan 7-8 uur beschikbaar is om te slapen (zie Waarschuwingen en voorzorgen).

Andere, meer zeldzame, bijwerkingen zijn: gastro-intestinale stoornissen, opwekking van de eetlust en gewichtstoename, verminderde libido, huidreacties, hypotensie, urineretentie, menstruatiestoornissen en ademhalingsdepressie.

Bij daarvoor gevoelige personen kan tijdens benzodiazepinegebruik een onopgemerkte depressie duidelijk worden.

Vooraf bij kinderen en oudere patiënten kunnen zich, meestal bij hoge doseringen, paradoxale reacties voordoen (zie Waarschuwingen en voorzorgen).

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 voorzorgen).

4.9. Overdosering

Symptomen van een lichte overdosering zijn slaperigheid, verwardheid, ataxie en hypotensie. Bij ernstigere overdosering kan leiden tot ademhalingsdepressie en coma.

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.

Behandeling vindt plaats door de patiënt te laten braken. Maagspoeling kort na ingestie is zinvol, tenzij men zeker weet dat niet meer dan tien maal 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.

De behandeling bij 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.

Flumazenil is geïndiceerd om het centraal depressieve effect tegen te gaan.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Diazepam behoort tot de benzodiazepinen. Het heeft hypnotische, anxiolytische, spierverslappende en anticonvulsieve eigenschappen. Diazepam bindt aan specifieke receptoren in het centrale zenuwstelsel en bepaalde perifere organen. Na binding aan de benzodiazepinereceptor versterkt diazepam de inhibitoire werking van de GABA-ergische transmissie.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Diazepam wordt na orale toediening snel en praktisch volledig geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt 30-90 minuten na inname bereikt.

Na het bereiken van de maximale plasmaconcentratie daalt de concentratie eerst snel en later langzaam. De aanvankelijk snelle daling is het gevolg van de snelle en ruime verdeling van diazepam over het lichaam (de distributiehelfwaardetijd bedraagt ca. 3 uur).



De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 48 uur. Herhaald gebruik van diazepam leidt tot accumulatie van diazepam en metabolieten. Steady-state concentraties worden na ca. 5-8 dagen bereikt. De plasma-eiwitbinding van diazepam is 98%

Diazepam wordt in het lichaam vrijwel volledig gemetaboliseerd. De voornaamste metabolieten zijn desmethyldiazepam ($t_{1/2} = 40-100$ uur), temazepam en oxazepam. Deze metabolieten worden als glucuroniden geëlimineerd; hoofdzakelijk via de nieren. Bij pasgeborenen, ouderen en patiënten met leverfunctiestoornissen kan de eliminatiehalfwaardetijd 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-hersenbarriere en de placenta.

5.3. Gegevens uit pre-klinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Diazepam Apotex 2 mg tabletten bevatten:

Lactose
Maiszetmeel
Gelatine
Magnesiumstearaat
Talk

Diazepam Apotex 5 mg tabletten bevatten:

Lactose
Maiszetmeel
Gelatine
Magnesiumstearaat
Talk
IJzeroxide geel (E172)

Diazepam Apotex 10 mg tabletten bevatten:

Lactose
Maiszetmeel
Gelatine
Magnesiumstearaat
Indigokarmijn (E132)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

Zowel de 2 mg, als de 5 en 10 mg tabletten zijn 5 jaar houdbaar in flaconverpakking en in doordrukstripverpakking mits op de voorgeschreven wijze bewaard.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag



DIAZEPAM APOTEX 2/5/10 mg

RVG 50280/50281/50282

Version 2010_05

Module 1.3.1.1

SPC

Page 6 of 6

Bewaar geneesmiddelen altijd buiten het bereik van kinderen. Bewaar de tabletten in de originele verpakking op een droge plaats bij kamertemperatuur (15-25 °C).

Op de verpakking staat aangegeven tot wanneer de tabletten bewaard kunnen worden.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Diazepam Apotex 2 mg, 5 mg en 10 mg tabletten worden verpakt in HDPE-flacons à 1000 tabletten en in Al/PVC doordrukstripverpakking à 30 en 500 tabletten per verpakking.

Bovendien zijn de tabletten ook in EAV-verpakking à 50 tabletten verkrijgbaar.

6.6. Gebruiksaanwijzingen

Niet van toepassing.

6.7. Naam en permanent adres of officiële vestigingsplaats van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Apotex Europe BV
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Nederland

7. RVG NUMMER

In het register ingeschreven onder

Diazepam Apotex 2 mg, tabletten RVG 50280

Diazepam Apotex 5 mg, tabletten RVG 50281

Diazepam Apotex 10 mg, tabletten RVG 50282

8. DATUM VAN GOEDKEURING / HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.1, 14 juni 2010.