1. Naam van het geneesmiddel
Diazepam GenR$_X$ 2 mg, tabletten;
Diazepam GenR$_X$ 5 mg, tabletten;
Diazepam GenR$_X$ 10 mg, tabletten.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling
Werkzaam bestanddeel
Per tablet respectievelijk 2, 5 of 10 mg diazepam.

Hulpstoffen
Zie rubriek 6.1

3. Farmaceutische vorm
Tabletten.

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties
- symptomatische behandeling van pathologische angst en spanning
- bij slaapstoornissen
- als adjuvans bij epilepsie, status epilepticus, spierspasmen, koortsconvulsies bij kinderen en onthoudingsverschijnselen bij acuut staken van alcoholgebruik
- als premedicatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening
Anxiolytische behandeling van ambulante patiënten
3 maal daags 2 mg.

Als anxiolyticum bij klinische behandeling
3 maal daags 10 tot 20 mg; 20 mg bij voorkeur niet langer dan 1 week.

Slaapstoornissen
5 tot 20 mg (maximaal 30 mg) 's avonds.

Spierspasmen
3 maal daags 5 tot 10 mg.

Ter verzachting van onthoudingsverschijnselen bij acuut staken van alcoholgebruik
10 mg 3 à 4 maal daags gedurende de eerste 24 uur, waarna verminderen tot 3 à 4 maal daags 5 mg zolang het nodig is.

Ouderen, patiënten met lever- of nierfunctiestoornis en kinderen van 6 tot 12 jaar

Bij deze patiënten dient met halve doseringen te worden behandeld.

Kinderen jonger dan 6 jaar
Voor kinderen onder de 6 jaar geldt een kwart van de volwassen dosering.

De patiënt dient tijdens het begin van de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd om zonodig door verlaging van de dosering of vermindering van de toedieningsfrequentie overdosering door cumulatie te voorkomen.
Beperk de dosering altijd tot de kleinst mogelijke effectieve hoeveelheid in verband met een eventuele overdosering.
Bij staken van de therapie uitsluipen, met name na chronisch gebruik.

De tabletten dienen met water te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties
Myasthenia gravis
Ernstige respiratoire insufficiëntie
Slaap-apnoe syndroom
Ernstige leverinsufficiëntie
Diazepam tabletten dienen niet gebruikt te worden door patiënten met een bekende overgevoeligheid voor benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen, of voor één van de bestanddelen van de tablet.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandelingsduur
De behandeling met diazepam mag niet abrupt worden gestaakt, maar er dient uitgeslopen te worden. De behandeling met diazepam dient zo kort mogelijk te zijn. Gewoonlijk varieert de duur van enkele dagen tot twee weken met een maximum van vier weken, inclusief de uitsluipperiode. In bepaalde gevallen kan een verlenging van de maximale behandelingsduur noodzakelijk zijn. Wanneer dit het geval is, mag deze verlenging alleen plaats vinden als de toestand van de patiënt opnieuw is beoordeeld. Het kan van nut zijn de patiënt bij de start van de behandeling te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en precies uit te leggen hoe de dosering geleidelijk zal worden verlaagd.

Tolerantie
Na herhaald gebruik gedurende een paar weken kan de hypnotische werking van benzodiazepines verminderen.

Afhankelijkheid
Gebruik van benzodiazepines en benzodiazepine-achtige verbindingen kan leiden tot psychische en fysieke afhankelijkheid van deze middelen. Naarmate de dosering en de duur van de behandeling toenemen, neemt het gevaar voor afhankelijkheid toe. Dit gevaar is tevens groter bij patiënten met alcohol- en drugsmisbruik in de anamnese. In het geval van een fysieke afhankelijkheid; zal plotseling staken van de behandeling onthoudingsverschijnselen met zich

meebrengen. Deze kunnen zich voordoen als hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en geïrriteerdheid.
In meer ernstige gevallen kunnen zich de volgende symptomen voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tinteling in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen.

Reboundslapeloosheid en reboundverschijnselen
Reboundslapeloosheid is een tijdelijk syndroom bij staken van een hypnotische behandeling, waarbij de symptomen in een ergere vorm terugkomen; die juist aanleiding waren om te behandelen met een benzodiazepine of een benzodiazepine-achtige verbinding. Dit syndroom kan gepaard gaan met andere reacties, daarbij stemmingswisselingen, angst, slaapstoornissen en rusteloosheid inbegrepen. Aangeraden wordt om de dosering geleidelijk aan te verlagen, in verband met de grotere kans op onthoudings-/reboundverschijnselen na abrupt staken van de behandeling. Het is van belang de patiënt te informeren over de kans op het optreden van reboundverschijnselen, teneinde onrust bij de patiënt over het voorkomen van dergelijke symptomen tijdens het uitsluipen van de behandeling tot een minimum te beperken. Indien overgestapt wordt van een benzodiazepine met een lange eliminatiehalfwaardetijd naar een benzodiazepine met een korte halfwaardetijd, kunnen onthoudingsverschijnselen optreden.

Amnesie
Benzodiazepines kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Over het algemeen treedt dit verschijnsel op enkele uren na innemen van het preparaat. Teneinde het risico hierop te verminderen, dienen patiënten er zeker van te zijn dat zij 7 tot 8 uur ononderbroken kunnen slapen.

Psychiatrische en paradoxale reacties
Bij gebruik van benzodiazepines is het bekend dat verschijnselen kunnen optreden, zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, waanvoorstellingen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen. Wanneer deze verschijnselen optreden, dient het gebruik van diazepam gestaakt te worden. Deze verschijnselen komen vaker voor bij kinderen en ouderen.

Specifieke patiëntengroepen
Evenals bij patiënten op hoge leeftijd en met een lever- of nierinsufficiëntie wordt eveneens een lagere dosering aanbevolen bij patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie, in verband met de kans op ademhalingsdepressie.

Benzodiazepines zijn niet bedoeld voor behandeling van patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, omdat bij deze patiënten encephalopathie kan ontstaan.

In zeldzame gevallen kunnen overmatige bronchiale secretie en speekselvloed ontstaan bij zuigelingen, jonge kinderen, patiënten op hoge leeftijd en bedlegerige patiënten, wat aspiratie en/of longontsteking tot gevolg kan hebben.

Gebruik van benzodiazepines wordt afgeraden bij slaapstoornissen bij kinderen, tenzij zeer zorgvuldig is nagegaan dat de noodzaak hiervoor aanwezig is. In dit geval dient de duur van de behandeling tot het uiterste te worden beperkt.

Tevens worden benzodiazepines afgeraden voor de primaire behandeling van psychosen en dienen ze niet gebruikt te worden als monotherapie bij depressies of angst die gepaard gaat met depressies. Dergelijke patiënten kunnen zelfmoordneigingen krijgen.

Benzodiazepines dienen met de grootste zorgvuldigheid toegepast te worden bij patiënten met alcohol of drugsmisbruik in de anamnese.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Alcohol
Gelijktijdig gebruik met alcohol moet worden vermeden. Het sedatieve effect kan worden versterkt als diazepam met alcohol wordt gecombineerd. Dit beïnvloedt de rijvaardigheid en het vermogen om machines te besturen (zie verder onder 4.7).

Antipsychotica/hypnotica/anxiolytica/sedativa/antidepressiva/narcotische analgetica/antiepileptica/anaesthethica/sedatieve antihistaminica
Wanneer diazepam gelijktijdig gebruikt wordt met bovengenoemde middelen, kan het centraal dempende effect versterkt worden. Bij narcotische analgetica kan echter ook een versterking van de euforie optreden, wat tot een grotere psychische afhankelijkheid kan leiden.

Disulfiram
Gelijktijdig gebruik van disulfiram en diazepam kan de klaring van deze stoffen vertragen.

Flumazenil
Gelijktijdige toediening van deze benzodiazepine-antagonist kan de anti-epileptische werking van diazepam teniet doen, met als gevolg het optreden van convulsies.

Middelen die het Cytochroom P450 remmen
Gelijktijdige toediening van middelen die bepaalde enzymsystemen in de lever remmen (Cytochroom P450) kan de werking van benzodiazepines en benzodiazepine-achtige verbindingen versterken.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik tijdens de zwangerschap
Over het gebruik van diazepam in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Indien diazepam voorgeschreven wordt aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd, dient zij erop gewezen te worden dat zij haar arts dient te

raadplegen i.v.m. staken van de behandeling als zij van plan, is zwanger te worden of denkt zwanger te zijn.
Indien op dringende medische indicatie diazepam gebruikt wordt in de laatste fase van de zwangerschap, of wordt gebruikt tijdens de baring, kunnen op grond van de farmacologische werking van benzodiazepines, effecten op het kind worden verwacht, zoals hypothermie, hypotonie en matige ademhalingsdepressie. Bovendien bestaat de mogelijkheid dat kinderen lichamelijk afhankelijk zijn en het risico lopen onthoudingsverschijnselen te krijgen in de postnatale periode, wanneer de moeders in de laatste fase van de zwangerschap regelmatig benzodiazepines hebben gebruikt.

Gebruik tijdens het geven van borstvoeding
Aangezien diazepam overgaat in de moedermelk, dient diazepam niet te worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen
Personen die uit hoofde van hun functioneren bij voortduring 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 Diazepam hun capaciteiten in deze kan beïnvloeden door sedatie, amnesie en spierverslapping.

4.8 Bijwerkingen
De volgende bijwerkingen kunnen optreden:

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
- opwekking van de eetlust
- gewichtstoename
- slikstoornissen.

Psychische stoornissen
- psychiatrische en ‘paradoxale’ reacties zoals geïrriteerdheid, agressie, rusteloosheid, agitatie, waanvoorstellingen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen
- psychische afhankelijkheid
- geïrriteerdheid en agressie
- afvlakking van het gevoel
- bij daarvoor gevoelige personen kan een onopgemerkte depressie manifest worden.

Zenuwstelselaandoeningen
- slaperigheid overdag
- verminderde waakzaamheid
- verwardheid
- vermoeidheid
- hoofdpijn
- duizeligheid

- anterograde amnesie (bij therapeutische doseringen; dit kan toenemen bij hogere doseringen). Bij te vroeg ontwaken dient hiermee rekening te worden gehouden (zie onder 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Anterograde amnesie kan samengaan met onaangepast gedrag.

Oogaandoeningen
- diplopie.

Maagdarmstelselaandoeningen
- constipatie
- misselijkheid
- braken
- diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen
- huidreacties.

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
- spierzwakte.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
- verminderde libido.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
- fysieke afhankelijkheid. Staken van de behandeling kan in dit geval aanleiding geven tot onthoudingsverschijnselen en 'rebound'-effecten (zie onder 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)
- ataxie.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering
Zoals bij andere benzodiazepines is een overdosis niet levensbedreigend, tenzij diazepam gebruikt wordt in combinatie met andere centraal dempende middelen (ook alcohol). Over het algemeen uit een overdosering zich als een demping van het centrale zenuwstelsel in verschillende gradaties, die variëren van slaperigheid tot coma.
Bij lichte overdoseringen bestaan de symptomen uit slaperigheid, verwardheid en lethargie. Bij ernstigere overdoseringen bestaan de symptomen uit ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie, coma (zelden) en de dood (zeer zelden).

Behandeling van overdosering
Er dient bedacht te worden dat meerdere middelen kunnen zijn ingenomen. Na overdosis van oraal ingenomen benzodiazepines dient binnen een uur braken te worden opgewekt als de patiënt bij bewustzijn is. In het geval de patiënt bewusteloos is, dient een maagspoeling te worden uitgevoerd, waarbij de luchtwegen worden beschermd. Indien maaglediging geen effect sorteert,

dient geactiveerde kool toegepast te worden om absorptie te verminderen. Op de intensive care dienen cardiovasculaire en respiratoire functies in de gaten gehouden te worden. Flumazenil kan als antidotum van nut zijn.

5. Farmacologische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep
Diazepam behoort tot de groep van benzodiazepines.
ATC-code: N05BA01.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen
Diazepam is een benzodiazepinederivaat met anxiolytische en sederende eigenschappen. Wanneer alleen 's avonds een dosis wordt gegeven, werkt het slaapinducerend. Daarnaast heeft diazepam een centraal spierrelaxerende werking, waardoor het kan worden gebruikt bij neurologische aandoeningen die spierspasmen veroorzaken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen
Diazepam wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. Maximale bloedspiegels worden tussen een ½ tot 1½ uur bereikt. De plasmahalfwaardetijd bedraagt 20 tot 54 uur voor diazepam. De twee voornaamste metabolieten desmethyldiazepam en oxazepam zijn actief.
De plasmahalfwaardetijd van desmethyldiazepam bedraagt
42 tot 120 uur. Stabiele plasmaspiegels worden bereikt na 7 tot 14 dagen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek
Terzake van het preklinisch veiligheidsonderzoek zijn geen bijzonderheden te vermelden.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen
lactose
maïszetmeel
natriumzetmeelglycolaat
talk (E 553b)
magnesiumstearaat (E 470b)
glycerylpalmitostearaat

Diazepam GenR$_X$ 5 mg bevat tevens de kleurstof ijzeroxide geel (E172).
Diazepam GenR$_X$ 10 mg bevat tevens de kleurstof indigotine (E132).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid
geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid
60 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren
De tabletten niet bewaren boven 25°C in de originele verpakking zodat Diazepam GenR$_X$ beschermd wordt tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking
Diazepam GenR$_X$ tabletten zijn per 30 stuks verpakt in doordrukstrips van PVC/Al en per 30, 100, 250, 500 en 1000 stuks in een flacon van PP met deksel (PE) in een kartonnen doosje .
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking
geen.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
GenR$_X$ BV
Dijkgraaf 30
6921 RL Duiven

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen
RVG 51901 (Diazepam GenR$_X$ 2 mg, tabletten
RVG 51902 (Diazepam GenR$_X$ 5 mg, tabletten)
RVG 51903 (Diazepam GenR$_X$ 10 mg, tabletten)

9. Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning
30 maart 1992

10. Datum van herziening van de samenvatting
Laatste volledige herziening: 14 september 2004.
Laatste gedeeltelijke herziening: juli 2008, betreft rubriek 1 en 7.