

M 1.3.1 SPC

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diazepam ratiopharm 2 mg, tabletten

Diazepam ratiopharm 5 mg, tabletten

Diazepam ratiopharm 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per tablet respectievelijk 2, 5 en 10 mg diazepam.

Hulpstof(fen): o.a. lactose monohydraat

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

2 mg: witte, ronde, aan twee kanten bolle tablet met aan één kant de inscriptie "D".

5 mg: witte, ronde, aan twee kanten bolle tablet met aan één zijde een breukgleuf en aan de andere zijde de inscriptie "D". De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

10 mg: witte, ronde, aan twee kanten bolle tablet met aan één zijde een kruisvormige breukgleuf en aan de andere zijde de inscriptie "D". De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Symptomatische behandeling van pathologische angst en spanning
- Slaapstoornissen
- Adjuvans bij
 - Epilepsie
 - Status epilepticus
 - Spierspasmen
 - Koortsconvulsies bij kinderen
 - Acute onthoudingsverschijnselen .
 - Premedicatie

Benzodiazepinen zijn alleen geïndiceerd indien de aandoening ernstig is, of indien de patiënt er ernstig onder lijdt of in zijn/haar functioneren wordt belemmerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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 tot 4 maal daags gedurende de eerste 24 uur, waarna verminderen tot 3 à 4 maal daags 5 mg zolang het nodig is.

Speciale instructies voor dosering

Ouderen, patiënten met lever- of nierfunctiestoornis en kinderen van 6 tot 12 jaar dienen met halve doseringen te worden behandeld. 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.

Wijze van gebruik

De tabletten dienen met water te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Gebleken overgevoeligheid voor benzodiazepinen of voor één van de hulpstoffen
- ernstige respiratoire insufficiëntie
- ernstige leverinsufficiëntie
- myasthenia gravis
- slaap-apnoesyndroom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tolerantie

De werkzaamheid van benzodiazepinen kan na herhaald en langdurig gebruik van diazepam enigszins afnemen.

Afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepinen kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke en psychische afhankelijkheid van deze stoffen. Het risico van afhankelijkheid neemt toe met de hoogte van de dosis en duur van de behandeling. Daarom dient de behandeling met Diazepam ratiopharm als anxiolyticum te worden beperkt tot ten hoogste enkele maanden en als slaapmiddel 1 tot 2 weken, ten hoogste 2 maanden, aangezien de kans op afhankelijkheid op die termijn klein is. Het gevaar van afhankelijkheid is groter bij hiervoor vatbare patiënten met alcohol- of drugsmisbruik in de anamnese.

Onthoudingsverschijnselen

Na het ontstaan van fysieke afhankelijkheid kan het plotseling staken van de behandeling gepaard gaan met het optreden van onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit: hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en geïrriteerdheid.

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

Rebound-angst: een tijdelijk syndroom waarbij de symptomen die aanleiding gaven tot behandeling met diazepam in versterkte mate terugkeren. Dit kan bij stopzetting van de behandeling voorkomen en kan gepaard gaan met andere reacties, waaronder stemmingswisselingen angst en rusteloosheid.

Aangezien de kans op onthoudingsverschijnselen/ reboundverschijnselen groter is na abrupt staken van de behandeling, verdient het aanbeveling de dosering geleidelijk te verminderen en na het staken 10 tot 14 dagen af te wachten voordat men beoordeeld 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.

Behandelingsduur

De behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn (zie ook rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”) en mag niet langer zijn dan 8 tot 12 weken, inclusief uitsluiperperiode. Deze periode dient niet te worden overschreden alvorens de situatie opnieuw te beoordelen.

Het kan nuttig zijn de patiënt aan het begin van de behandeling uit te leggen dat deze van beperkte duur zal zijn en toe te lichten hoe de dosering precies stap voor stap zal worden verminderd. Het is bovendien belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van de mogelijkheid van reboundverschijnselen, zodat de angst voor het eventueel optreden van dergelijke symptomen bij het beëindigen van de behandeling zoveel mogelijk beperkt wordt. Er zijn aanwijzingen dat er zich bij benzodiazepinen met een korte werkingsduur onthoudingsverschijnselen kunnen voordoen binnen het doseringsinterval, vooral bij hoge doses.

Bij gebruik van benzodiazepinen met een lange werkingsduur is het belangrijk ervoor te waarschuwen dat deze niet mogen worden vervangen door een benzodiazepine met korte werkingsduur, aangezien dan onthoudingsverschijnselen kunnen optreden.

Amnesie

Er dient rekening mee te worden gehouden dat benzodiazepinen kunnen leiden tot anterograde amnesie. Bij het gebruik als slaapmiddel moet worden gewaarschuwd dat, wanneer Diazepam ratiopharm wordt toegepast indien minder dan 7 tot 8 uur beschikbaar is om te slapen, de kans op het optreden van anterograde amnesie (ook bij normale doseringen) gedurende enige tijd veel groter is.

Paradoxe reacties

Van het gebruik van benzodiazepinen is bekend dat het kan leiden tot reacties als rusteloosheid, opwinding, prikkelbaarheid, agressiviteit, waandenkbeelden, woede-aanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag of andere gedragsstoornissen. Indien dergelijke reacties zich voordoen, moet gebruik van het geneesmiddel worden gestaakt. Deze reacties komen bij kinderen en ouderen vaker voor.

Specifieke groepen patiënten

Benzodiazepinen dienen niet bij kinderen te worden toegepast zonder dat de noodzaak daartoe zorgvuldig is onderzocht; de behandelingsduur moet zoveel mogelijk worden beperkt. Ouderen dienen met een lagere dan de gebruikelijke dosering te worden behandeld (zie rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”). Ook voor patiënten met een chronische respiratoire insufficiëntie wordt wegens de kans op ademhalingsdepressie een lagere dosis aanbevolen.

Benzodiazepinen zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, aangezien deze aanleiding kan geven tot encefalopathie.

Benzodiazepinen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van psychotische aandoeningen.

Benzodiazepinen dienen niet als enige behandeling van depressie of met depressie gepaard gaande angst te worden gebruikt (aangezien dit bij deze patiënten kan leiden tot suicide).

Benzodiazepinen dienen altijd met de grootste terughoudendheid te worden toegepast bij patiënten met alcohol- of drugsmisbruik in de anamnese.

Dit geneesmiddel bevat lactose. 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

Gelijktijdig gebruik met alcohol wordt afgeraden. Het sederende effect kan worden versterkt wanneer het product in combinatie met alcohol wordt gebruikt.

Versterking van de centraal sedatieve werking kan zich voordoen wanneer Diazepam ratiopharm tegelijk wordt gebruikt met: antipsychotica, hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anaesthetica, sedatieve antihistaminica.

Bij narcotische analgetica kan echter ook het eufore effect versterkt worden, hetgeen kan leiden tot een versterking van de psychische afhankelijkheid.

Er bestaat een mogelijk relevante interactie tussen diazepam en stoffen die een remmende werking hebben op bepaalde leverenzymen (met name cytochroom P450 III A). De gegevens hierover wijzen erop dat deze verbindingen een duidelijke invloed hebben op de farmacokinetische eigenschappen van diazepam en kunnen leiden tot een versterkte en verlengde sedatie. Op dit moment is bekend dat deze reactie zich voordoet bij cimetidine, ketoconazol, fluvoxamine, fluoxetine en omeprazol. Ook is gemeld dat de metabole eliminatie van fenytoïne door diazepam wordt beïnvloed.

Cisapride kan als gevolg van een snellere absorptie een tijdelijke toename van de sederende werking van oraal toegediende benzodiazepinen veroorzaken.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van diazepam tijdens zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In enkele studies zijn aanwijzingen gevonden die duiden op een verhoogd risico op congenitale misvormingen die in verband worden gebracht met het gebruik van benzodiazepinen gedurende het eerste trimester van de zwangerschap. Dit is in andere studies niet bevestigd.

Het gebruik van diazepam tijdens de zwangerschap moet worden vermeden, tenzij er geen veiliger alternatief is.

Indien het product wordt voorgeschreven aan een vrouw van vruchtbare leeftijd, moet haar worden aangeraden een arts te raadplegen omtrent het beëindigen van de behandeling als zij van plan is zwanger te worden of vermoedt dat zij zwanger is.

Indien er dwingende redenen bestaan om het product tijdens de laatste fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling in hoge doses toe te dienen (b.v. in geval van eclampsie), kunnen als gevolg van de farmacologische werking van diazepam effecten op het kind worden verwacht, zoals hypothermie, hypotonie en matige ademhalingsdepressie. Bovendien kan langdurig gebruik van benzodiazepinen gedurende de laatste fase van de zwangerschap leiden tot fysieke afhankelijkheid en tot het optreden van onthoudingsverschijnselen bij de pasgeborene.

Borstvoeding

Diazepam gaat over in de moedermelk. Het geven van borstvoeding tijdens gebruik van diazepam wordt daarom afgeraden.

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

Sedering, amnesie, verminderd concentratievermogen en verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken nadelig beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

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

bijwerkingen, zoals maagdarfstoornissen verminderde libido, verhoogde speekselafscheiding, onduidelijk spreken, hypotensie incontinentie en huidreacties zijn in een enkel geval gemeld.

Amnesie

Bij therapeutische doses kan anterograde amnesie optreden, waarbij het risico toeneemt naarmate de dosis hoger is. Amnestische reacties kunnen gepaard gaan met onaangepast gedrag (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Depressie

Een onopgemerkte depressie kan manifest worden door het gebruik van Diazepam ratiopharm.

Paradoxe reacties

Bekend is dat er zich paradoxale reacties kunnen voordoen bij het gebruik van benzodiazepinen of bezodiazepine-achtige stoffen; deze komen bij kinderen en ouderen vaker voor (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Afhankelijkheid

Chronisch gebruik (zelfs bij therapeutische doses) kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke afhankelijkheid; staken van de behandelingen kan leiden tot onthoudingsverschijnselen en reboundverschijnselen (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”). Misbruik van benzodiazepinen is gemeld.

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met benzodiazepinen wordt meestal manifest door het in meer of mindere mate optreden van demping van het centrale zenuwstelsel, variërend van slaperigheid tot coma. In lichte gevallen zijn de symptomen o.a. slaperigheid, geestelijke verwardheid en lethargie. In ernstiger gevallen zijn de symptomen o.a. ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie, zelden coma en zeer zelden de dood. Een overdosis zal over het algemeen geen levensbedreiging vormen, tenzij het middel is ingenomen in combinatie met andere centraal dempende middelen (waaronder ook alcohol).

Behandeling

Bij de behandeling van een overdosis van willekeurig welk medicijn dient er rekening mee te worden gehouden dat er meerdere middelen kunnen zijn ingenomen. Na een overdosis orale benzodiazepinen moet men de patiënt laten braken (binnen twee uur) indien de patiënt bij bewustzijn is, of moet een maagspoeling worden verricht (met bescherming van de luchtwegen) als de patiënt bewusteloos is. Indien het leegpompen van de maag niet zinvol is, moet geactiveerde kool worden toegediend om absorptie te verminderen. Speciale aandacht moet worden geschonken aan ademhalings- en hartfunctie in de intensive care. Flumazenil kan als antagonist nuttig zijn (cave epilepsie).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: benzodiazepines, ATC-code: N05BA01

Diazepam behoort tot de groep benzodiazepinen-tranquillizers, die een anxiolytische, sedatieve, spier-relaxerende en anticonvulsieve werking hebben. Naar nu bekend is, is dit het gevolg van de bijdrage aan de werking van γ -aminoboterzuur (GABA), de belangrijkste inhiberende neurotransmitter in de hersenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Diazepam wordt snel en volledig geabsorbeerd uit het spijsverteringsstelsel. De maximale plasmaconcentratie wordt 30-90 minuten na orale inname bereikt.

Distributie

Diazepam en zijn metabolieten zijn in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten (diazepam 98%). Diazepam en zijn metabolieten passeren de bloed-hersenbarrière en de placenta. Ze worden ook teruggevonden in de moedermelk, in ongeveer tien keer lagere concentraties dan in het plasma van de moeder. Het steady-state-distributievolume is 0,8-1,0 l/kg. De distributiehelfwaardetijd bedraagt maximaal drie uur.

Metabolisme

Diazepam wordt voornamelijk afgebroken tot farmacologisch actieve metabolieten zoals N-desmethyldiazepam, hydroxydiazepam en oxazepam.

Eliminatie

De plasmaconcentratie-daling van diazepam na orale toediening is bifasisch: een aanvankelijk snelle en ruime verdeling wordt gevolgd door een lange terminale eliminatiefase (helfwaardetijd tot 48 uur). De terminale eliminatiehelfwaardetijd van de actieve metaboliet N-desmethyldiazepam bedraagt maximaal 100 uur. Diazepam en zijn metabolieten worden voornamelijk in hun geconjugeerde vorm en hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden. De klaring van diazepam bedraagt 20-30 ml/min.

Klinische gevolgen van veranderde kinetiek

De eliminatiehelfwaardetijd kan bij pasgeborenen, ouderen en patiënten met een leverziekte langer zijn. Bij nierinsufficiëntie is de helfwaardetijd van diazepam gelijk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierexperimenten werden na langdurige behandeling met hoge doseringen convulsies met tonisch-clonisch karakter waargenomen, in enkele gevallen resulterend in de dood.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cellulose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, copovidon, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat (E470b), maiszetmeel, talk (E553b).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Alu blisterverpakking à 30 stuks en eenheidsafleververpakkingen à 50 stuks. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ratiopharm Nederland bv, Florapark 4, 2012 HK Haarlem, Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 52640 - Diazepam ratiopharm 2 mg, tabletten

RVG 52641 - Diazepam ratiopharm 5 mg, tabletten

RVG 52642 - Diazepam ratiopharm 10 mg, tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

29 januari 1992

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 23 december 2010