

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<i>Diazepam CF 2 mg</i> , tabletten	RVG 56679	
<i>Diazepam CF 5 mg</i> , tabletten	RVG 56680	
<i>Diazepam CF 10 mg</i> , tabletten	RVG 56681	
Diazepam 2/5/10 mg per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-1

## **Samenvatting van de kenmerken van het product**

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

Diazepam CF 2 mg, tabletten  
Diazepam CF 5 mg, tabletten  
Diazepam CF 10 mg, tabletten

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

Diazepam CF 2 mg, tabletten: één tablet bevat 2 mg diazepam.  
Hulpstoffen: één tablet bevat 130 mg lactose.

Diazepam CF 5 mg, tabletten: één tablet bevat 5 mg diazepam.  
Hulpstoffen: één tablet bevat 125,1 mg lactose.

Diazepam CF 10 mg, tabletten: één tablet bevat 10 mg diazepam.  
Hulpstoffen: één tablet bevat 120 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

### **3. Farmaceutische vorm**

Tablet.

Diazepam CF 2 mg tabletten zijn witte, ronde, vlakke tabletten met een diameter van 8 mm.  
De tabletten hebben het opschrift "DIAZEPAM 2" en aan één zijde een breukstreep.

Diazepam CF 5 mg tabletten zijn lichtgele, ronde, vlakke tabletten met een diameter van 8 mm.  
De tabletten hebben het opschrift "DIAZEPAM 5" en aan één zijde een breukstreep.

Diazepam CF 10 mg tabletten zijn lichtblauwe, ronde, vlakke tabletten met een diameter van 8 mm.  
De tabletten hebben het opschrift "DIAZEPAM 10" en aan één zijde een breukstreep.

De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke helften.

### **4. Klinische gegevens**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

Benzodiazepinen mogen alleen toegepast worden als 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**

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2010	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW7861	<b>Rev.</b> 8.2	<b>Approved</b> MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Diazepam CF 2 mg</b> , tabletten	RVG 56679	
<b>Diazepam CF 5 mg</b> , tabletten	RVG 56680	
<b>Diazepam CF 10 mg</b> , tabletten	RVG 56681	
Diazepam 2/5/10 mg per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-2

#### *Dosering*

De dosering en de verdeling over de dag moet voor elke patiënt individueel worden vastgesteld. De behandeling moet worden begonnen met de laagst mogelijke dosis, die bij de toestand van de patiënt passend is. De behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. De patiënt moet regelmatig opnieuw worden onderzocht en de behoefte aan voortzetting van de behandeling dient telkens opnieuw beoordeeld te worden, vooral wanneer de patiënt symptoom vrij is. De totale duur van de behandeling dient in het algemeen niet langer te zijn dan 8-12 weken, inclusief de uitslipperiode. In sommige gevallen kan het noodzakelijk zijn de behandelingsduur te verlengen, maar dit dient niet te gebeuren zonder de toestand van de patiënt opnieuw en nauwkeurig te onderzoeken.

#### *Aanvangsdosis*

5-10 mg.

#### *Onderhoudsdosis*

Afhankelijk van de ernst van de symptomen bedraagt de gebruikelijke dosis voor volwassenen 5-20 mg per dag. De maximale enkelvoudige dosis voor volwassenen mag niet hoger zijn dan 10 mg.

#### *Kinderen*

Dagelijks 0,1-0,3 mg/kg lichaamsgewicht.

#### *Speciale instructies voor dosering*

Bij bejaarde patiënten en patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornissen bedraagt de dosering tweemaal daags 2 mg. Deze patiënten moeten bij begin van de behandeling regelmatig worden onderzocht om de dosering en/of frequentie van toediening te minimaliseren om overdosering als gevolg van cumulatie te voorkomen.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor diazepam of een ander bestanddeel van de tabletten (zie rubriek 6.1) en bekende overgevoeligheid voor andere benzodiazepinen
- Ernstige respiratoire insufficiëntie
- Ernstige vormen van myasthenia gravis
- Slaapapneusyndroom
- Ernstig verminderde leverfunctie

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### *Acute intoxicatie*

In het geval van acute intoxicatie door alcohol, slaapmiddelen, pijnstillers en psychofarmaca (zoals antipsychotica en antidepressiva) mag diazepam alleen met bijzondere voorzorgen worden gebruikt.

#### *Tolerantie*

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

#### *Afhankelijkheid*

Patiënten met een voorgeschiedenis van verslaving dienen geen benzodiazepinen voorgeschreven te worden, tenzij de klinische conditie dit vereist, zoals in het geval van delier, status epilepticus, tetanus, enzovoort. Het gebruik van benzodiazepinen kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke en psychische afhankelijkheid van deze stoffen. Het risico op afhankelijkheid neemt toe met

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2010	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW7861	<b>Rev.</b> 8.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Diazepam CF 2 mg</b> , tabletten	RVG 56679	
<b>Diazepam CF 5 mg</b> , tabletten	RVG 56680	
<b>Diazepam CF 10 mg</b> , tabletten	RVG 56681	
Diazepam 2/5/10 mg per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-3

de hoogte van de dosis en de duur van de behandeling. Het gevaar van afhankelijkheid is groter bij 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 oorspronkelijk aanleiding gaven tot de behandeling met diazepam, in versterkte mate terugkeren, kan bij het beëindigen van de behandeling optreden. Dit syndroom kan gepaard gaan met andere reacties, zoals stemmingswisselingen, angst en rusteloosheid. Aangezien de kans op onthoudingsverschijnselen of reboundverschijnselen groter is na abrupt staken van de behandeling, verdient het aanbeveling de dosering geleidelijk te verminderen.

#### *Behandelingsduur*

De behandelingsduur dient zo kort mogelijk te zijn (zie hiervoor ook rubriek 4.2), afhankelijk van de indicatie, en mag niet langer zijn dan 4 weken voor insomnia en 8 tot 12 weken voor angststoornissen, inclusief de uitsluiperperiode. Deze periode mag niet overschreden worden zonder de patiënt opnieuw te onderzoeken.

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 dat de dosering 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 het 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 deze vervanging kan leiden tot het optreden van onthoudingsverschijnselen.

#### *Amnesie*

Er dient rekening gehouden te worden met het feit dat benzodiazepinen kunnen leiden tot het optreden van anterograde amnesie.

#### *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 het gebruik van diazepam gestaakt worden. Deze reacties komen vaker voor bij ouderen en kinderen.

#### *Specifieke groepen patiënten*

Benzodiazepinen dienen niet bij kinderen te worden toegepast zonder dat de noodzaak daartoe zorgvuldig is vastgesteld. De behandelingsduur dient zoveel mogelijk te worden beperkt. Ouderen dienen met lagere dan de gebruikelijke doseringen te worden behandeld (zie hiervoor ook rubriek 4.2). Ook voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie wordt wegens de kans op

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2010	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW7861	<b>Rev.</b> 8.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<i>Diazepam CF 2 mg</i> , tabletten	RVG 56679	
<i>Diazepam CF 5 mg</i> , tabletten	RVG 56680	
<i>Diazepam CF 10 mg</i> , tabletten	RVG 56681	
Diazepam 2/5/10 mg per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-4

ademhalingsdepressie een lagere dosis aanbevolen.

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 suïcide).

Benzodiazepinen dienen met grote terughoudendheid te worden toegepast bij patiënten met alcohol- of drugsmisbruik in hun anamnese.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de 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 diazepam in combinatie met alcohol wordt gebruikt.

Versterking van de centraal sederende werking kan zich voordoen wanneer diazepam tegelijk wordt gebruikt met middelen die effect hebben op het centraal zenuwstelsel:

- antipsychotica
- hypnotica
- anxiolytica, sedativa
- antidepressiva
- narcotische analgetica
- anti-epileptica
- anestetica
- sedatieve antihistaminica.

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

Het effect van spierverslappers kan worden versterkt.

Laagedoseerde theofylline heft door diazepam geïnduceerde sedatie op.

Diazepam kan het effect van levodopa remmen.

In zeldzame gevallen kan diazepam het fenytoïnemetabolisme remmen, waardoor het effect van fenytoïne wordt versterkt. Fenobarbital en fenytoïne kunnen het diazepammetabolisme versnellen.

Er bestaat mogelijk een relevante interactie tussen diazepam en stoffen die een remmende werking hebben op bepaalde leverenzymen (met name cytochroom P450 IIIA). 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, disulfiram en omeprazol.

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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2010	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW7861	<b>Rev.</b> 8.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<i>Diazepam CF 2 mg</i> , tabletten	RVG 56679	
<i>Diazepam CF 5 mg</i> , tabletten	RVG 56680	
<i>Diazepam CF 10 mg</i> , tabletten	RVG 56681	
Diazepam 2/5/10 mg per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-5

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

##### *Zwangerschap*

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van diazepam en vergelijkbare benzodiazepinen tijdens de zwangerschap. Wanneer diazepam laat in de zwangerschap wordt toegediend, kan ten gevolge van de farmacologische werking van de stof bij het pasgeboren kind hypotonie, ademhalingsdepressie en hypothermie optreden ("Floppy Infant Syndrome"). Bij langdurig gebruik kunnen bij het kind onthoudingsverschijnselen optreden. Studies in dieren vertonen reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Diazepam dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk.

##### *Borstvoeding*

Diazepam gaat over in moedermelk. Het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van diazepam wordt derhalve 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 bedienen nadelig beïnvloeden. In het geval van onvoldoende duur van slaap kan verminderde waakzaamheid versterkt worden.

#### 4.8 Bijwerkingen

In deze rubriek worden de frequenties van het optreden van bijwerkingen als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $\leq 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $\leq 1/1000$ ); zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ ), onbekend (kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden geschat).

In het algemeen nemen de bijwerkingen na dosisreductie af. Bijwerkingen kunnen in het algemeen worden voorkomen door zorgvuldige individuele titratie van de dagelijkse dosering.

##### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Soms: verhoogde eetlust.

##### **Psychische stoornissen**

Soms: depressie, verminderd libido.

Bij patiënten met bestaande depressieve stoornis kunnen de symptomen verslechteren (zie rubriek 4.4).

Onbekend: afvlakking van het gevoel.

Wanneer hallucinaties en paradoxale reacties optreden, zoals acute hyperactieve staat, angst, suicidale ideeën, slaapstoornissen, woede of verhoogde spierspasticiteit, dan moet de behandeling met diazepam worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Diazepam is potentieel verslavend. Bij dagelijks gebruik gedurende enkele weken is het risico op verslaving aanwezig. Dit is niet alleen het geval bij misbruik van bijzonder hoge doses, maar ook bij therapeutische doseringen (zie rubriek 4.4).

##### **Zenuwstelselaandoeningen**

Zeer vaak: meer dan gewenste sedatie en vermoeidheid overdag (sommolentie, uitputting, licht in het hoofd, vertraagde reactietijd), duizeligheid, hoofdpijn, ataxie, verwardheid en anterograde amnesie (zie rubriek 4.4). Anterograde amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag. Het risico op anterograde amnesie neemt toe naarmate de dosis hoger is.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2010	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW7861	<b>Rev.</b> 8.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Diazepam CF 2 mg</b> , tabletten	RVG 56679	
<b>Diazepam CF 5 mg</b> , tabletten	RVG 56680	
<b>Diazepam CF 10 mg</b> , tabletten	RVG 56681	
Diazepam 2/5/10 mg per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-6

De ochtend volgend op een avonddosis diazepam kan door een katerachtig gevoel (problemen met concentratie, restvermoeidheid) de alertheid verminderd zijn.

Onbekend: voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten (valrisico), gezien het spierontspannende effect van diazepam.

Hoge dosering en lange duur van de behandeling van diazepam kunnen reversibele effecten hebben als trage en onduidelijke spraak.

Onbekend: verhoogde speekselafscheiding.

#### **Oogaandoeningen**

Onbekend: visusstoornissen (diplopie, onscherp zien, nystagmus).

#### **Hartaandoeningen**

Soms: bradycardie.

#### **Bloedvataandoeningen**

Soms: verlaagde bloeddruk.

#### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Soms: spasmen van de glottis en ademhalingsdepressie. Het ademhalingsdepressieve effect kan duidelijker aanwezig zijn bij patiënten met bestaande luchtwegobstructie en bij patiënten met hersenletsel (zie rubriek 4.4). Hiermee moet vooral rekening worden gehouden bij patiënten die tegelijkertijd andere centraal actieve middelen gebruiken.

#### **Maag-darmstelselaandoeningen**

Soms: maag-darmstoornissen (misselijkheid, braken, epigastrische stoornissen, obstipatie, diarree), droge mond.

#### **Lever- en galaandoeningen**

Soms: geelzucht.

#### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Soms: allergische huidveranderingen (jeuk, roodheid, uitslag).

#### **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

Onbekend: spierzwakte, vallen (zie rubriek 4.4).

#### **Nier- en urinewegaandoeningen**

Soms: urineretentie.

Onbekend: incontinentie.

#### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Soms: menstratiestoornissen bij vrouwen.

#### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Soms: pijn op de borst.

Onbekend: langdurig of herhaald gebruik van diazepam kan tot tolerantie leiden. Angst, spanning, geagiteerdheid en rusteloosheid kunnen in verhevigde mate terugkeren. Onthoudingsverschijnselen als tremor en zweten kunnen optreden en deze kunnen verergeren tot heftige lichamelijke (zoals epileptische aanvallen) en psychische reacties, zoals psychose (bijvoorbeeld onthoudingsdelier). Het beëindigen van de behandeling kan leiden tot onthoudings- en reboundverschijnselen (zie rubriek

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2010	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW7861	<b>Rev.</b> 8.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<i>Diazepam CF 2 mg</i> , tabletten	RVG 56679	
<i>Diazepam CF 5 mg</i> , tabletten	RVG 56680	
<i>Diazepam CF 10 mg</i> , tabletten	RVG 56681	
Diazepam 2/5/10 mg per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-7

4.4). Aangezien de kans op onthoudings- en reboundverschijnselen groter is na abrupt staken van de behandeling, verdient het aanbeveling de dosering geleidelijk te verminderen.

#### 4.9 Overdosering

Bij elk geval van intoxicatie moet worden bekeken of er sprake is van een multipele intoxicatie door inname van verscheidene geneesmiddelen, bijvoorbeeld als suïcidepoging. Symptomen van overdosis zijn duidelijker aanwezig onder invloed van alcohol en geneesmiddelen met een dempend effect op het centraal zenuwstelsel.

##### *Symptomen van intoxicatie*

Symptomen van een lichte overdosering zijn onder meer geestelijke verwardheid, slaperigheid, ataxie, dysartrie, verlaagde bloeddruk en spierzwakte. In gevallen van zware overdosering kan centrale circulatoire en respiratoire depressie optreden (cyanose, verlies van bewustzijn die zich tot ademhalingsstilstand kan ontwikkelen, hartstilstand). Dit vereist opname op een intensievecare afdeling. In de herstelfase van intoxicatie zijn gevallen van heftige geagiteerdheid gemeld.

##### *Behandeling van intoxicatie*

In de vroege stadia van intoxicatie kan maagspoeling (uitsluitend bij te verwachten ernstige intoxicatie, kort na inname en indien de patiënt een helder bewustzijn heeft) worden overwogen, evenals andere absorptieverminderende maatregelen (geactiveerde koolstof). De verdere behandeling is symptomatisch.

Flumazenil is een bindingspecifieke antagonist. Het toedienen van flumazenil als therapeutische maatregel bij ernstige overdoseringen wordt in het algemeen niet aangeraden, omdat de halveringstijd van flumazenil kort is. Aangezien de meeste benzodiazepinen een veel langere halveringstijd hebben, zullen de symptomen van de benzodiazepine-intoxicatie na korte tijd terugkomen. Observatie blijft dus noodzakelijk! Dat neemt niet weg dat bij sommige categorieën patiënten toediening van flumazenil wel therapeutisch zinvol is, vooral ten aanzien van het voorkomen van de noodzaak tot beademing. Dit geldt bijvoorbeeld voor patiënten met pre-existent longlijden en dreigende respiratoire insufficiëntie, hoogbejaarden en baby's. Flumazenil kan als diagnosticum worden gebruikt bij comateuze patiënten met een vermoede benzodiazepine-intoxicatie. Het uitblijven van een reactie op toediening van flumazenil sluit een benzodiazepine-intoxicatie echter niet uit! Pas op voor het induceren van onthoudingsverschijnselen of convulsies, zeker in geval van een mengintoxicatie met middelen die convulsies kunnen veroorzaken.

## 5 Farmacologische eigenschappen

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anxiolyticum, ATC-code: N05B A01

Diazepam is een benzodiazepine-derivaat. De benzodiazepinen oefenen in het centraal zenuwstelsel hun effect uit door binding aan het gamma-aminoboterzuurreceptorcomplex. Benzodiazepinen bevorderen de binding van gamma-aminoboterzuur aan zijn receptor. Deze verhoogde mate van binding leidt tot opening van het chloridekanaaltje in het receptorcomplex. Hierdoor stijgt het transport van chloride over de celmembraan. Dit alles leidt tot een verminderde prikkelbaarheid van zenuwcellen. Op grond van dit mechanisme worden benzodiazepinen verondersteld hun anti-epileptische, anticonvulsieve, anxiolytische, hypnotische en sederende werking uit te oefenen in de hersenen.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2010	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW7861	<b>Rev.</b> 8.2	<b>Approved</b> MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Diazepam CF 2 mg</b> , tabletten	RVG 56679	
<b>Diazepam CF 5 mg</b> , tabletten	RVG 56680	
<b>Diazepam CF 10 mg</b> , tabletten	RVG 56681	
Diazepam 2/5/10 mg per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-8

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie*

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

### *Verdeling*

Diazepam en zijn metabolieten worden in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten (diazepam 98%). Diazepam en zijn metabolieten passeren de bloed-hersenbarrière en de placenta. Deze stoffen worden ook teruggevonden in moedermelk, in ongeveer 10 maal lagere concentraties dan in matернаal plasma. Het steady-state apparent volume of distribution bedraagt 0,8-1,0 l/kg. De distributiehelfwaardetijd bedraagt ten hoogste 3 uur.

### *Uitscheiding en metabolisme*

De plasmaconcentratiedaling van diazepam na orale toediening is bifasisch: een aanvankelijk snelle verdeling over een groot verdelingsvolume wordt gevolgd door een trage eliminatiefase (halfwaardetijd tot 48 uur). De terminale halfwaardetijd van de actieve metaboliet N-desmethyldiazepam bedraagt maximaal 100 uur. Diazepam en zijn metabolieten worden voornamelijk in geconjugeerde vorm in urine uitgescheiden. De klaring van diazepam bedraagt 20-30 ml/min.

### *Klinische gevolgen van veranderde kinetiek*

De eliminatiehalfwaardetijd kan bij pasgeborenen, ouderen en patiënten met een leverziekte langer zijn. Bij nierinsufficiëntie blijft de halfwaardetijd van diazepam gelijk.

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

## 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische data gebaseerd op conventionele studies van veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosistoxiciteit en genotoxiciteit duiden niet op een risico voor mensen. Toegenomen gespleten gehemelte in muizen en vertraagde neurale gedragsontwikkeling in ratten zijn waargenomen na blootstelling aan diazepam.

## 6. Farmaceutische gegevens

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Diazepam CF 2 mg, tabletten  
Lactose, maïszetmeel, gelatine, talk, magnesiumstearaat (E470b).

Diazepam CF 5 mg, tabletten  
Lactose, maïszetmeel, povidon, talk, magnesiumstearaat (E470b), ijzeroxide (E172).

Diazepam CF 10 mg, tabletten  
Lactose, maïszetmeel, aardappelzetmeel, gelatine, talk, magnesiumstearaat (E470b), indigotine (E132).

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2010	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW7861	<b>Rev.</b> 8.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<i>Diazepam CF 2 mg</i> , tabletten	RVG 56679	
<i>Diazepam CF 5 mg</i> , tabletten	RVG 56680	
<i>Diazepam CF 10 mg</i> , tabletten	RVG 56681	
Diazepam 2/5/10 mg per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-9

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30, 50, 100, 150, 200, 250, 500, 1000, 2000, 2500 of 5000 tabletten in een PP-flacon met PE-deksel. 10 tabletten in een PVC/Al-bliester; 1 of meer bliesters in kartonnen omdoos. De tabletten worden verpakt in meervouden van 10.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.  
Nieuwe Donk 3  
4879 AC Etten-Leur  
Nederland

## 8 Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen

In het register ingeschreven onder:  
RVG 56679, Diazepam CF 2 mg, tabletten  
RVG 56680, Diazepam CF 5 mg, tabletten  
RVG 56681, Diazepam CF 10 mg, tabletten

## 9 Datum van eerste verlening van de vergunning/hernieuwing van de vergunning

9 november 1987

## 10 Datum van herziening van de tekst

Datum laatste volledige herziening: 18 januari 2011

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2010	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW7861	<b>Rev.</b> 8.2	<b>Approved</b> MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------