

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tranxène 20 MB, omhulde tabletten 20 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tranxène 20 MB tabletten bevatten 20 mg dikaliumclorazepaat als werkzame stof.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

De tablet heeft 3 breukgleuven. Elk deel ($\frac{1}{4}$ tablet) heeft een sterkte van 5 mg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van pathologische angst en spanning.

Tranxène dient slechts gebruikt te worden als de aandoening ernstig is, invaliderend is of indien de patiënt als gevolg van de stoornis extreem lijdt.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Angst

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. De patiënt moet regelmatig opnieuw worden onderzocht om de noodzaak tot verder handelen vast te stellen, vooral als de patiënt vrij van symptomen is. De totale behandelingsduur dient niet langer te zijn dan 8-12 weken, inclusief de periode van geleidelijk verminderen.

In bepaalde situaties kan een verlenging van de behandeling noodzakelijk zijn, maar dit dient slechts plaats te vinden na herbeoordeling van de toestand van de patiënt door een specialist op dit gebied.

De behandeling dient te worden gestart met een zo laag mogelijke dosis. De optimale dosis dient individueel te worden vastgesteld aan de hand van de ernst van de symptomen en de reactie van de patiënt. De maximale dosis dient niet te worden overschreden.

Volwassenen

Gewoonlijk 15 mg per etmaal, verdeeld over drie giften van 5 mg.

Zonodig kan de dosering variëren tussen 10 mg en 80 mg per etmaal, afhankelijk van de ernst van de aandoening en de reactie van de patiënt.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij bejaarde patiënten is het van belang een lage aanvangsdosering te kiezen, bijvoorbeeld 5 mg ($\frac{1}{4}$ tablet) per etmaal, in te nemen 's avonds voor het slapen gaan. Indien verhogen van de dosering gewenst is, dient dit geleidelijk en in overeenstemming met de reactie van de patiënt plaats te vinden.

Patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen

Patiënten met een gestoorde lever- en/of nierfunctie moeten op de halve dosering worden ingesteld.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Myasthenia gravis.
- Overgevoeligheid voor benzodiazepinen.
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Slaapapneu syndroom.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Kinderen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan het hypnotisch effect van benzodiazepinen enigszins verminderen.

Afhankelijkheid

Gebruik van benzodiazepinen kan leiden tot fysieke en psychische afhankelijkheid van deze middelen. Het risico op afhankelijkheid wordt verhoogd door de dosis en de duur van de behandeling; het is ook groter bij patiënten met alcohol- of drugsmisbruik in de voorgeschiedenis.

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

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

Rebound angst en slapeloosheid

Bij het staken van de behandeling met dit middel kan zich een voorbijgaand syndroom voordoen, waarbij de symptomen die aanleiding hebben gegeven tot behandeling met een benzodiazepine, in versterkte mate terugkeren. Het kan gepaard gaan met andere reacties zoals stemmingsveranderingen, angst en rusteloosheid. Aangezien het risico op onthoudings-/rebound verschijnselen groter is na abrupt beëindigen van de behandeling, wordt aangeraden de dosering geleidelijk te verminderen.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2), maar dient niet langer te zijn dan 8-12 weken inclusief het proces van geleidelijk verminderen. Een verlenging van deze periode mag niet plaatsvinden zonder een herbeoordeling van de situatie.

Het kan nuttig zijn om de patiënt bij het begin van de behandeling te informeren over de beperkte duur van behandeling en precies uit te leggen op welke wijze de dosering verminderd zal worden.

Het is bovendien belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van de mogelijkheid van het optreden van 'rebound' verschijnselen om ongerustheid over het voorkomen van dergelijke symptomen tijdens het uitsluipen van de therapie tot een minimum te beperken.

Er zijn aanwijzingen dat, in geval van benzodiazepinen met een korte werkingsduur, onthoudingsverschijnselen manifest kunnen worden binnen het doseringsinterval, met name wanneer de dosering te hoog is.

Wanneer benzodiazepinen met een lange werkingsduur worden gebruikt, is het van belang om tegen het veranderen van benzodiazepinen met een korte werkingsduur te waarschuwen, daar zich onthoudingsverschijnselen kunnen ontwikkelen.

Amnesie

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Dit komt meestal enkele uren na inname van het middel voor. Om dit risico te verminderen dienen patiënten er voor te zorgen dat zij na inname 7-8 uur ononderbroken slaap hebben (zie rubriek 4.8).

Psychische en paradoxale reacties

Bij gebruik van benzodiazepinen is bekend dat de volgende reacties zich kunnen voordoen: rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanideeën, woede-aanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere ongunstige gedragseffecten. Indien dit voorkomt, dient gebruik van het middel te worden gestopt.

De kans dat deze verschijnselen zich voordoen is groter bij kinderen en ouderen.

Risico's van gelijktijdig gebruik met opioïden:

Gelijktijdig gebruik van Tranxène en opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Tranxène, alleen gelijktijdig met opioïden te worden voorgeschreven indien er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn.

Indien besloten wordt om Tranxène, gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dan dient de laagst mogelijke effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene doseringsadviezen in rubriek 4.2). Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Dit in acht nemend, wordt sterk aangeraden om patiënten en hun directe omgeving op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Zelfmoordgedachten/zelfmoordpoging/zelfmoord en depressie

Sommige epidemiologische onderzoeken suggereren een verhoogde incidentie van zelfmoordgedachten, zelfmoordpogingen en zelfmoord bij patiënten met of zonder depressie, die behandeld worden met benzodiazepinen en andere hypnotica, waaronder dikaliumclorazepaat. Er is echter geen oorzakelijk verband vastgesteld.

Lever- en/of nierinsufficiëntie Een verminderde dosering dient aan patiënten met een lever- en/of nierinsufficiëntie te worden gegeven (zie rubriek 4.2).

Benzodiazepinen zijn niet geïndiceerd bij de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie daar deze het ontstaan van encefalopathie kunnen veroorzaken.

Respiratoire insufficiëntie

Een lagere dosis wordt ook aangeraden voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie vanwege het risico op ademhalingsdepressie

Ouderen

Een verminderde dosering dient aan ouderen te worden gegeven aangezien er een verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen is zoals slaperigheid, duizeligheid, spierzwakte, hetgeen tot vallen en vervolgens tot ernstige verwondingen kan leiden (zie rubriek 4.2).

Depressieve verschijnselen en psychosen

Benzodiazepinen dienen niet gebruikt te worden om depressieve verschijnselen en psychosen te behandelen.

Benzodiazepinen dienen niet als monotherapie gebruikt te worden bij patiënten met een depressie of met een angststoornis geassocieerd met depressie (bij deze patiënten kan zelfmoord uitgelokt worden).

Alcohol- en drugsmisbruik

Benzodiazepinen dienen met buitengewone voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepinen en natriumoxybaat dient te worden vermeden vanwege een verhoogd risico op respiratoire depressie.

Tranxène 20 MB 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

– Niet aanbevolen: Gelijktijdig gebruik met alcohol

Het sedatieve effect kan worden versterkt als het middel in combinatie met alcohol wordt gebruikt. Dit heeft invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

– In acht nemen: Combinatie met middelen die het centraal zenuwstelsel dempen

Het risico op onthoudings-/rebound verschijnselen neemt toe indien Tranxène 20 MB wordt gebruikt in combinatie met benzodiazepinen die als anxiolyticum of hypnoticum worden voorgeschreven.

Versterking van het centrale depressieve effect kan zich voordoen bij gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, morfinederivaten waaronder buprenorfine (analgetica en antitussivum), anti-epileptica, anesthetica en sederende antihistaminica. Bij opioïde analgetica kan ook versterking van de euforie optreden, die kan leiden tot verhoging van de psychische afhankelijkheid.

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Tranxène met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden door het additief dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en de duur van de gelijktijdige behandeling moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Stoffen die bepaalde leverenzymen remmen (met name cytochroom P 450) kunnen de werking van benzodiazepinen versterken. In mindere mate is dit ook het geval bij benzodiazepinen die alleen gemetaboliseerd worden door conjugatie.

Bij gelijktijdig gebruik met cisapride doet zich een voorbijgaande verhoging van het sedatieve effect van benzodiazepinen voor als gevolg van een snellere absorptie. Verlaging van de alertheid kan het besturen van voertuigen of het bedienen van machines gevaarlijk maken.

Het risico op collaps bij respiratoire- en/of hartstilstand wordt verhoogd door de combinatie clozapine en benzodiazepinen.

Bij gelijktijdig gebruik met neuromusculaire onderdrukkers (curare-achtige verbindingen en spierverslappers) treedt een synergistisch effect op.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van clorazepaat tijdens zwangerschap.

Een grote hoeveelheid gegevens die zijn verzameld vanuit cohortonderzoeken heeft geen bewijs aangetoond van het optreden van malformaties na blootstelling aan benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Echter, bij bepaalde case-controle-onderzoeken werd een toename waargenomen van het aantal gevallen van gespleten lip en gehemelte bij benzodiazepinen.

Het gebruik van clorazepaat wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap of door vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptiemiddelen gebruiken.

Wordt clorazepaat voorgeschreven aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd, dan moet zij worden geïnformeerd contact op te nemen met haar arts, betreffende het stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel, als zij zwanger wil worden of het vermoeden heeft zwanger te zijn.

Gevalen van verminderde foetale beweging zijn beschreven na toediening van benzodiazepinen tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap.

Wanneer in verband met dwingende medische redenen, clorzepaat toegediend wordt in het derde trimester van de zwangerschap of in hoge doseringen tijdens de geboorte, kunnen er effecten op de neonat verwacht worden zoals sedatie, ademhalingsdepressie, hypotonie, hypothermie en moeilijkheden met voeden bij de baby (zogenaamd 'floppy infant syndroom').

Daarnaast kunnen kinderen van moeders die tijdens de latere fase van de zwangerschap gedurende een langere periode benzodiazepinen gebruikten een fysieke afhankelijkheid ontwikkelen en kunnen zij risico lopen op het ontwikkelen van ontwenningsverschijnselen tijdens de postnatale periode. Aanbevolen wordt om de pasgeborene op gepaste wijze te monitoren tijdens de postnatale periode.

Borstvoeding

Clorzepaat en zijn actieve metaboliet nordiazepam gaan over in de moedermelk. Het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van Tranxène wordt daarom afgeraden.

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

Sedatie, amnesie, verminderde concentratie en verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen, ongunstig beïnvloeden. De kans op verminderde waakzaamheid wordt verhoogd, indien de duur van de slaap onvoldoende is (zie rubriek 4.5).

4.8. Bijwerkingen

De frequentie van de hieronder vermelde ongewenste reacties is gedefinieerd met gebruikmaking van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoeligheid reacties

Niet bekend: Anafylactische shock.

Psychische stoornissen

Vaak: Ontwenningsverschijnselen.

Soms: Paradoxe reacties als rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woede-aanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen, verwardheid*.

Niet bekend: Verminderd libido, afvlakking van emoties*, fysieke afhankelijkheid.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Suffheid overdag*, verminderd bewustzijn*.

Vaak: Duizeligheid*.

Soms: Spierzwakte*.

Niet bekend: Hoofdpijn*, ataxie*, cognitieve stoornissen zoals anterograde amnesie, stoornis van aandacht en spraakstoornis.

Oogaandoeningen

Niet bekend: Dubbelzien.

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: Gastro-intestinale stoornissen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Huidreacties (pruritus, erytheem, huiduitslag).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Vermoeidheid*.

Niet bekend: Vallen**.

Gebruik van benzodiazepinen wordt geassocieerd met de volgende bijwerkingen:

Amnesie

Anterograde amnesie kan voorkomen bij gebruik van therapeutische doseringen. Het risico neemt toe bij hogere doseringen. Amnesie kan samengaan met ongepast gedrag (zie rubriek 4.4).

Depressie

Pre-existente depressie kan manifest worden gedurende het gebruik van benzodiazepinen.

Psychiatrische en paradoxale reacties

Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen optreden bij het gebruik van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen. Deze kunnen ernstig zijn bij dit product. Deze reacties treden vaker op bij kinderen en ouderen (zie rubriek 4.4).

Afhankelijkheid

Gebruik (zelfs bij therapeutische doseringen) kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke afhankelijkheid; stoppen van de behandeling kan resulteren in onthouding- of reboundverschijnselen (zie rubriek 4.4). Psychische afhankelijkheid kan voorkomen. Misbruik van benzodiazepinen is gemeld.

* Deze bijwerkingen doen zich voornamelijk voor aan het begin van de behandeling en verdwijnen gewoonlijk na herhaalde toediening.

** Vooral bij oudere benzodiazepinegebruikers. Het risico op vallen en ernstige verwondingen is vooral verhoogd als gelijktijdig sedativa worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Algemene informatie over toxiciteit

Net als bij andere benzodiazepinen, zal een overdosis met clorazepaat over het algemeen niet levensbedreigend zijn, tenzij sprake is van gecombineerd gebruik met andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (waaronder alcohol). Bij de behandeling van een overdosering met een geneesmiddel dient men er rekening mee te houden dat mogelijk meerdere middelen zijn ingenomen. De behandeling zal hierop moeten worden afgestemd.

Symptomen

Een overdosering met benzodiazepinen manifesteert zich doorgaans door een demping van het centraal zenuwstelsel, variërend van slaperigheid tot coma. In lichte gevallen van overdosering bestaan de symptomen uit slaperigheid, verwardheid, en lethargie; in meer ernstige gevallen ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie; zelden coma en zeer zelden de dood.

Behandeling

Kort na ingestie is het zinvol braken op te wekken indien de patiënt bij bewustzijn is, of indien de patiënt bewusteloos is, de maag te spoelen terwijl de luchtweg door middel van intubatie beschermd wordt. Als maaglediging niet resulteert in een conditieverbetering van de patiënt moet actieve kool worden toegediend en eventueel in combinatie met een laxans in de maag 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 heeft geen nut. Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum. De behandeling bij het optreden van 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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische categorie: anxiolytica, ATC code: N05B A05

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Dikaliumclorazepaat is een benzodiazepine met anxiolytische, anticonvulsieve en, in hogere dosering, spierverslappende werking.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Dikaliumclorazepaat heeft een zeer goede oplosbaarheid in water. Onder invloed van het maagzuur wordt clorazepaat snel (niet-enzymatisch) en in de maagwand (enzymatisch) gedecarboxyleerd tot de actieve metaboliet N-desmethyldiazepam. Na orale toediening verschijnt er vrijwel geen onveranderd clorazepaat in de bloedbaan. Ook in plasma wordt het clorazepaat enzymatisch gedecarboxyleerd tot N-deamethyldiazepam. Na toediening van 20 mg clorazepaat worden na ongeveer 45 minuten maximale N-desmethyldiazepam plasma spiegels bereikt van ca. 480 ng/ml. Na herhaalde toediening wordt na 1 à 2 weken steady state bereikt.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume van N-desmethyldiazepam is ca. $1,4 \pm 0,2$ l/kg. De plasma eiwitbinding bedraagt 97,5%.

Biotransformatie

In het bloed wordt N-desmethyldiazepam gehydroxyleerd tot 3-hydroxynordiazepam of ozazepam en parahydroxy-nordiazepam. Deze metabolieten worden in de lever geglucuronideerd.

Eliminatie

N-desmethyldiazepam heeft een eliminatie halfwaardetijd van 42-96 uur (gemiddeld 65 uur). Ca. 60-74% van de toegediende dosis wordt teruggevonden in de urine.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzondere gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Tablet-inhoud: indigokarmijn aluminium lak (E132), lactose, kaliumcarbonaat, magnesiumstearaat, gehydrogeneerde ricinusolie, kaliumcopolymethacrylaat, microkristallijn cellulose (E460), talk.
Tablet-omhulling: gegranuleerd kationisch polymethacrylaat, diëthylphtalaat, titaandioxide (E171), indigokarmijn aluminium lak (E132), talk.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

PP tablettencontainer met PE dop à 20 omhulde tabletten
Alu-Alu blisterverpakking à 20 omhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde 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

Neuraxpharm Netherlands B.V.
Amsterdamsestraatweg 5,
1411 AW Naarden

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 16979.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 februari 1995
Datum van laatste verlenging: 27 februari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 4 mei 2023